FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 18

Cancer Bronchique et Tabac

Revue Générale et Étude Statistique

(à propos de 216 cas de CANCER PRIMITIF du Poumon observés au Centre Régional de Lutte contre le Cancer (Directeur : Professeur Agrégé J. PAOLI) et dans le Service de Clinique Médicale du Professeur Ch. MATTEI)

THESE

présentée et publiquement soûtenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 27 Février 1958

PAR

François Jean VALERY

Né le 24 Avril 1931, à MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. le Professeur MATTEI, *Président*

le Professeur AUDIER
le Professeur Agrégé PAOLI
le Professeur Agrégé LAVAL
le Professeur Agrégé PAYAN

Assesseurs

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 8

Cancer Bronchique et Tabac

Revue Générale et Étude Statistique

(à propos de 216 cas de CANCER PRIMITIF du Poumon
observés au Centre Régional de Lutte contre le Cancer
(Directeur : Professeur Agrégé J. PAOLI)
et dans le Service de Clinique Médicale du Professeur Ch. MATTEI)

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Cancer Bronchique et Tabac

Revue Générale et Étude Statistique

(à propos de 216 cas de CANCER PRIMITIF du Poumon
observés au Centre Régional de Lutte contre le Cancer
(Directeur : Professeur Agrégé J. PAOLI)
et dans le Service de Clinique Médicale du Professeur Ch. MATTEI)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 27 Février 1958

PAR

François Jean VALERY

Né le 24 Avril 1931, à MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. LE PROFESSEUR MATTEI,	*Président*
	LE PROFESSEUR AUDIER LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAOLI LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAVAL LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAYAN	*Assesseurs*

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 8

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

Secrétaire principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique dermato-syphiligraphique	N...
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique urologique	N...
Endocrinologie médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	DOR.
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Stomatologie	MARONNEAUD
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET
Professeur sans chaire	MOURGUE

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
MONGES Henri
MOUREN
ORSINI
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
OLLIVIER
OURGAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé

Hygiène et Médecine sociale ..... M. GEVAUDAN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND-MERE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GRISOLI

Professeur d'Anatomie

Nous ne pourrons jamais assez lui témoigner notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis le début de nos études.

Puisse ce modeste travail lui exprimer toute notre admiration et notre gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MATTEI

Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine

Il a bien voulu nous accueillir et nous permettre de travailler dans son service.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En reconnaissance de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné et de son enseignement si précieux, fruit de sa grande culture,

Nous l'assurons de notre respectueux attachement et de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUDIER

Professeur de Pathologie Interne

Nous sommes très honoré qu'il ait bien voulu siéger à notre Jury de Thèse.

Nous tenons à lui témoigner notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PAOLI

Directeur du Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Il a bien voulu nous accueillir et nous permettre de composer dans son service ce modeste travail.

Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LAVAL

Il nous a toujours réservé le plus bienveillant accueil.

Il nous a constamment aidé de ses conseils éclairés dans l'élaboration de ce travail.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance et de nos vifs remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PAYAN

Il a bien voulu s'intéresser à nos recherches.

Qu'il trouve ici nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en siègeant à notre Jury de Thèse.

Préambule

Le Problème des rapports entre Tabac et Cancer Bronchique n'est pas récent mais occupe toujours depuis quelques années le premier plan de l'actualité. Sa solution revêt une importance considérable en raison de l'intérêt de préciser le rôle exact de l'usage immodéré du tabac en présence de l'accroissement de fréquence du Cancer Bronchique afin d'envisager les mesures prophylactiques éventuelles.

Son étude a d'abord donné lieu à un très grand nombre de travaux expérimentaux, leurs résultats sont très intéressants mais les conclusions que l'on peut en tirer sont limitées du fait que dans ce domaine, des expériences sur l'homme étant bien entendu impossibles, l'animal de laboratoire est seul utilisable.

L'hiatus qui sépare tumeurs expérimentales et tumeurs humaines a nécessité la mise en œuvre de recherches statistiques dont la valeur n'est plus discutée.

Dans l'étude des rapports entre Tabac et Cancer Bronchique la Statistique Mathématique est un moyen nécessaire et suffisant, cela ne fait aucun doute.

Si l'on fait un pointage parmi les savants et praticiens dignes de foi en la matière, l'opinion qui considère que l'habitude de fumer est responsable de l'importante augmentation de fréquence du Cancer Bronchique est très largement majoritaire mais ne recueille pas tous les suffrages. C'est pourquoi nous avons voulu après une revue générale de la question, dans le cadre de notre région, nous faire une modeste opinion en comparant les antécédents tabagiques des nombreux cas de Cancers Broncho-Pulmonaires (tumeurs pleurales et epistomes exclus) examinés au Centre Régional de Lutte contre le Cancer dirigé par le Professeur agrégé J. PAOLI, et dans le Service de Clinique Médicale du Professeur Ch. MATTEI, à ceux de malades admis pour d'autres raisons dans ce même service.

Ce petit travail comprend deux parties.

Dans la première nous nous proposons, après un bref rappel historique sur le Cancer Bronchique destiné à mettre en évidence son augmentation de fréquence, de faire une revue générale des recherches expérimentales et statistiques suscitées par le problème des rapports entre Tabac et Cancer Bronchique pour montrer l'intérêt majeur de ces dernières et en apprécier les résultats.

Dans la seconde partie nous exposons notre étude statistique établie sur 216 cas de Cancer Bronchique confirmés et sur 300 témoins hospitalisés pour d'autres raisons et n'ayant, dans l'état actuel de nos connaissances, sûrement pas de Cancer Bronchique.

Nous tâchons ensuite de conclure à la lumière des résultats obtenus.

PREMIERE PARTIE

La Fréquence et l'Etiologie du Cancer Bronchique

Vue d'Ensemble

Galien, Hippocrate et les autres médecins de l'antiquité ignoraient le Cancer Bronchique ; mais il est évident que la maladie chronique décrite par Agricola, vers 1500, chez les mineurs du Schneeberg est un Cancer Bronchique.

Morgani en 1761, Corvisart en 1801 le décrivent sans le nommer.

En 1810 Bayle affirme l'existence de lésions cancéreuses au niveau du poumon.

En 1819 dans son « Traité d'Auscultation Médiate » Laennec décrit magistralement les « Encéphaloïdes du Poumon ».

En 1873 Machiafava distingue Cancer Primitif du Poumon et Cancer Secondaire. Menetrier, Kurt Wolf et Fuchs en précisent l'anatomo-pathologie.

En 1917 Chevalier et Jackson découvrent la bronchoscopie, deux ans plus tard Hampeln préconise l'utilisation de frottis de crachats et la recherche de cellules tumorales mises en évidence par Erlich en 1891.

En 1922 la bronchographie lipiodolée est due à Sicard et Forestier.

En 1923, Ch. Mattei (123) préconise la fixation précoce des crachats, l'inclusion à la paraffine et le diagnostic du Cancer Broncho-Pulmonaire Primitif par coupe histologique des crachats fixés.

L'origine bronchique des tumeurs pulmonaires primitives envisagée par Brandt (12.13) en 1926 est mise en évidence par Huguenin (83) dans sa thèse.

Il serait vain et hors de propos de vouloir nommer tous ceux qui, depuis cette date, se sont attachés à l'étude des Tumeurs Broncho-Pulmonaires, citons néanmoins Graham, Tudor Edwards, Price Thomas, Churchill, Taylor, Kreyberg, Clemmesen, Stewart parmi les auteurs étrangers et Dargent, Ameuille, Lecœur, Lemoine, Santy, Monod, Bariety, Delarue et Paillas parmi les auteurs français. En 1954, à Marseille, la chaire d'Anatomie Pathologique de la Faculté (Professeur H. Gastaut) et le Centre Régional de Lutte contre le Cancer consacrent aux Tumeurs Broncho-Pulmonaires des entretiens anatomo-cliniques pendant lesquels d'éminents conférenciers nationaux font une mise au point de tous les problèmes soulevés par ces tumeurs dont la fréquence est alarmante (136).

Depuis que Menetrier l'a signalée en 1906, l'augmentation de fréquence des Tumeurs Broncho-Pulmonaires, c'est-à-dire du Cancer Bronchique, puisqu'il s'agit de lui en réalité dans la grande majorité des cas, n'a fait que s'affirmer et bien que les progrès du diagnostic ou la longévité puissent jouer en sa faveur elle est incontestable si on considère les enquêtes nécropsiques faites depuis plusieurs dizaines d'années à Vienne (Ferenczy et Natolcsy), Berlin (Wahl), Zurich (Probst), Strasbourg (Frühling et Herrenberger), en Grande-Bretagne (Stocks) ou à Gõttingen (Bauer) pour en citer quelques-unes.

C'est l'avis de Dumont (41) qui rapporte aussi deux importantes études nécropsiques de Goiffin d'une part, Jenther et collaborateurs d'autre part établies sur plusieurs dizaines de milliers de cas et d'après lesquelles le Cancer Bronchique représente (1947) environ 8 % de toutes les tumeurs malignes. Dans presque tous les pays civilisés du monde la fréquence du Cancer Bronchique augmente régulièrement d'une année à l'autre (Denoix et Gelle, Dunn), elle est passée en un demi-siècle par rapport aux autres tumeurs malignes de 4 à 18 % en moyenne, sa courbe de mortalité croisant celle de la tuberculose l'a dépassée (177) (Kupka et Breslau) et croît toujours à tel point qu'aux Etats-Unis on estime que pour 100 nouveaux nés, 2 auront un Cancer Bronchique entre 50 et 80 ans (Steiner).

Les hommes surtout sont frappés, dans les diverses statistiques ils sont 5 à 11 fois plus nombreux que les femmes et le maximum de fréquence se situe entre 50 et 60 ans. Nous parlerons plus loin de la fréquence relative de certains types histologiques, de leur distribution suivant le sexe, en rapport avec leur étiologie.

On a proposé pour expliquer l'augmentation de fréquence du Cancer Bronchique de nombreuses hypothèses qui se sont avérées inexactes ou abusives pour la plupart. La grippe, la syphilis, les bronchectasies, la brocho-lithiase sont exceptionnellement retrouvées dans les antécédents. Quelques observations ont été publiées où le Cancer Bronchique était consécutif à des bronchectasies (Cureton et Hill) ou associé à des calcifications ganglionnaires (Lemoine, Galy et Touraine).

L'association Cancer Bronchique et Tuberculose a pu être notée.

Selon Lubarsch, 20,6 % des Cancers deviennent tuberculeux et 4,4 % des tuberculeux pulmonaires font un cancer. Dans certains cas le point de départ du cancer ne serait pas bronchique. Une observation de Cancer primitif du poumon né en plein parenchyme, paraissant greffé sur une caverne tuberculeuse, a été publiée par Ezra (46). Delarue, Depierre, Paillas et Pontillart (30) estiment en 1953 que cette association est rare. Il semble actuellement que les observations qui la signalent soient chaque jour plus nombreuses. Nous en avons 9 dans notre statistique. Remarquons à ce propos que les tuberculeux adultes sont fréquemment des alcooliques et des fumeurs.

L'association Cancer Bronchique et Pneumoconiose est plus fréquente, 20 % des cas d'asbestose selon Güttner (68), 15 à 24 % selon Portigliatti - Barbos (137).

Tous les facteurs d'irritation chronique peuvent dans une certaine mesure faire le lit du cancer mais les cas possibles sont trop rares pour être pris en considération en faveur d'une hypothèse générale sur l'origine des tumeurs primitives du poumon. Le pourcentage des affections pulmonaires chroniques est chez les Cancéreux Bronchiques légèrement supérieur à celui observé dans le restant de la population (Finke).

Il en est de même des cancers dits professionnels, dus à l'inhalation de particules minérales, organiques ou radioactives, constatés chez certains métallurgistes (chrome), les mineurs (Schneeberg) et les typographes (Ask Upmark) qui payent au cancer bronchique un tribut plus lourd que l'ensemble de la population.

On admet actuellement que la majorité des cancers bronchiques sont d'origine exogène, dus àl'inhalation de produits nocifs par un organisme prédisposé ou non protégé.

Schématiquement, d'après Masson (122), le processus carcino gène comporte deux temps. Dans un premier temps l'agent irritant ou carcinogène provoque une lésion hyperplasique, dans un second temps une ou plusieurs cellules de la lésion contractent la maladie cancéreuse qui leur confère l'autonomie proliféatrice et l'agressivité.

Il n'est pas exclu qu'un virus, en particulier dans le carcinome à cellules anaplasiques participe au deuxième temps. Dans une ancienne expérience de Laccassagne et Nika (104) le virus de Shope injecté par voie intraveineuse à des lapins se fixe électivement sur des cellules épidermiques préparées par l'action du goudron ou du benzopyrène et des tumeurs malignes apparaissent rapidement.

Les deux sources exogènes de produits nocifs communément envisagées sont l'air pollué et la fumée de tabac. La question se pose actuellement de savoir qu'elle est la part exacte de chacun dans l'augmentation de fréquence du cancer bronchique.

Rôle de la pollution de l'air dans le Cancer Bronchique

1° Travaux expérimentaux.

L'air des grandes agglomérations est pollué par les poussières minérales, la suie, les goudrons et les résidus de combustion qui renferment des hydrocarbures très cancérigènes. Il commence à l'être par des produits radioactifs.

Il se peut que les poussières, celles de quartz en particulier (Brandt) soient nocives. Nous avons vu plus haut l'association pneumoconiose et cancer, ajoutons que Druckey et Schmäll (40) ont observé des sarcomes chez le rat après implantation de poudre de quartz dans le péritoine.

Actuellement on donne beaucoup plus d'importance à l'action carcinogène de produits organiques.

Depuis les travaux de Tsutsui (162) sur les souris et de Yamagiwa (176) sur le lapin on connaît l'action cancérigène des goudrons par badigeonnage sur les épithéliums.

Leiter et Kotin ont démontré sur les souris le pouvoir cancérigène d'extraits de poussières récoltées dans les grandes villes américaines.

Clemo, Miller et Pybus (18) badigeonnant trois fois par semaine des souris avec différentes fractions de la fumée des villes notent des tumeurs cutanées et en outre, dans certains cas, l'apparition de nodules pulmonaires. Brandt (13) met en évidence des proliférations atypiques des cellules basales de l'épithélium bronchique de souris et de lapins soumis à des inhalations de produits de la distillation du goudron.

Schabad (146) badigeonne la peau de souris sur une grande étendue en évitant une action carcinogène locale et obtient dans 60 à 78 % des cas de tumeurs pulmonaires.

Campbell (1937) observe dans une race prédisposée de souris davantage de tumeurs pulmonaires si elles sont soumises à l'inhalation de poussières de routes goudronnées.

Des hydrocarbures polycycliques très cancérigènes comme le 3.4 - benzopyrène et le diméthyl - 9.10 - benzo - 1.2 - anthracène isolés du goudron de la houille en 1931-33 par Cook et ses collaborateurs sont présents dans l'air pollué des villes. Nous en par-

lerons plus longuement quand nous envisagerons les travaux expérimentaux se rapportant à la fumée de cigarettes dans laquelle on les retrouve.

A propos du benzopyrène il convient de remarquer que, d'après Steiner (154), dans l'air pollué il serait relativement inoffensif pour le sujet qui inhale habituellement parce que fixé à des particules charbonneuses qui le neutralisent. Il n'en va pas de même dans la fumée de cigarettes.

Après une importante revue des travaux s'y rapportant, Shimkin (151) estime que les expériences avec des fumées industrielles, des poussières de routes et des goudrons, souvent contradictoires, ne permettent pas de conclure sur leur action cancérigène pour le poumon.

2° Etudes statistiques.

De nombreux auteurs soulignent le danger de la pollution de l'atmosphère qui serait attesté par la plus grande mortalité dans les villes que dans les campagnes.

Dans sa séance du 15 Mars 1956 consacrée à cette question, la Société de Pathologie comparée s'en est émue et recommande aux Pouvoirs Publics de prendre des mesures pour préserver l'hygiène générale. Le cancer bronchique est un cas particulier.

Dans l'ensemble les études comparées montrent qu'il est plus fréquent dans les grandes agglomérations industrielles que dans les régions agricoles, la différence étant plus ou moins nette selon les localités.

Dans la Statistique de Pedersen (133) l'augmentation du taux de mortalité par Cancer du Poumon de 1945 à 1954 a été de 9,1 à 20 pour 100.000 habitants dans les villes et de 4,3 à 5,5 dans les campagnes.

Une étude similaire faite par Gilliam (62) dans des villes américaines de 100.000 habitants et plus montre des variations considérables de ce taux d'une cité à l'autre.

Stocks et Campbell (157), Firket (50, 51 ,53) estiment même qu'il y a un certain parallélisme entre le taux de pollution de l'air et la fréquence du Cancer Bronchique dans les régions qu'ils ont étudiées. D'après les premiers auteurs, dans les campagnes la mortalité par Cancer Bronchique augmente dans les différentes catégories de malades en fonction de l'âge et de la quantité de tabac consommé, mais dans les grandes agglomérations urbaines toutes les catégories de malades, y compris celle des non fumeurs, voient leur taux de mortalité s'accroître.

Après une revue de la question, Kotin (92) pense que la pollution de l'atmosphère joue un rôle important dans le Cancer Bronchique et que le Tabac n'intervient que secondairement.

Hueper (79 à 82) est à peu près du même avis, mais envisage en outre l'intervention d'autres facteurs, non respiratoires qui seraient à rechercher.

Dans une enquête effectuée à New-Haven, Cohart (19) trouve que le Cancer pulmonaire est plus fréquent dans la région sociale la plus pauvre, ne discerne aucune relation entre l'habitude de fumer et le cancer, et envisage le rôle d'autres facteurs dans le milieu extérieur. Ces conclusions sont très discutables.

En Angleterre et Pays de Galles la mortalité par Cancer pulmonaire dans les deux sexes décroît progressivement avec la diminution de l'urbanisation (Curven, Kennaway et Kennaway).

Thomas (158) et Dumont (41) admettent que la pollution de l'atmosphère et l'habitude de fumer sont deux facteurs étiologiques certainement responsables de l'augmentation de fréquence du Cancer Bronchique, l'opinion de Firket (52) est qu'aucun de ces facteurs pris isolément n'est déterminant.

Maisin, Maisin, Van Lancker et Keusters (121), Ringertz (141), Pietrantoni (134) et beaucoup d'autres que nous aurons l'occasion de citer admettent que le Cancer Bronchique est plus fréquent dans les zones industrielles, que la pollution de l'atmosphère peut jouer un certain rôle, mais que celui du tabac est certainement plus important.

On peut même discuter la signification de la fréquence particulière du Cancer Bronchique dans les villes. Nous verrons ceci plus en détail à propos des travaux statistiques consacrés aux fumeurs. Notons cependant que :

— Les Cancers professionnels ou favorisés par la profession, malgré leur relative rareté, modifient certainement la fréquence du Cancer Bronchique dans les grandes cités industrielles.

— Les Hommes sont beaucoup plus souvent atteints que les Femmes.

— A la ville et à la campagne, le Cancer est particulièrement fréquent chez les gros fumeurs.

— Les moyens de diagnostic sont plus puissants dans les grands centres.

— Quand on compare la fréquence du Cancer Bronchique, en fonction de la pollution de l'air, dans des groupes différents, il faut être sûr qu'ils ne diffèrent par aucun autre facteur susceptible de jouer un rôle dans ce cancer.

— Certaines statistiques sont contradictoires et Lickint (113) qui recommande aux citadins de ne pas s'inquiéter outre mesure en cite une d'après laquelle dans le Schleswig-Holstein qui a une population rurale, 17,3 % des cancers affectent les voies respiratoires alors que dans une aire industrielle comme le Nordrheim-Westfalen il n'y en a que 8,2 %.

Doll (35) estime qu'à peu de choses près la fréquence du Cancer Bronchique est la même chez les femmes et les hommes citadins ou ruraux non fumeurs.

Nous avons rapporté ces opinions et ces résultats fort différents, parfois pour montrer que dans l'état actuel de nos connaissances, le problème des rapports entre pollution de l'air et Cancer Bronchique ne peut être entièrement résolu.

Nous en avons discuté un peu longuement parce que souvent on l'oppose à celui que nous étudions dans ce petit travail à cause des nombreux points communs qu'ils ont ensemble.

L'air pollué et la fumée de tabac sont deux facteurs exogènes de cancérisation, des hydrocarbures cancérigènes (souvent les mêmes) sont présents dans l'un et dans l'autre, leur importance croît depuis la même époque, ils sont susceptibles d'atteindre un grand nombre d'individus (souvent les mêmes) et leur nocivité pose de sérieux problèmes prophylactiques.

Sans prendre parti on peut dire, pour mettre un terme à cette vue d'ensemble sur l'étiologie du Cancer Bronchique, que la sommation des effets agissant en faveur de tous les agents irritants ou carcinogènes, il faut être très prudent avant d'en éliminer un au profit d'un autre, quelle que soit son importance.

Tabac et Cancer Bronchique

1) GENERALITES.

On sait depuis longtemps que l'usage immodéré du tabac est susceptible de provoquer une intoxication aigüe, rare ou chronique très fréquente. Cette dernière où la nicotine joue un rôle important intervient indirectement dans la genèse des manifestations tumorales attribuées au tabac en suscitant une assuétude qui rend le sevrage difficile (De Jongh-Kloppe - Poumailloux et Crouzat).

Si une étude historique du tabac n'est pas nécessaire ici, quelques remarques qui font partie dans une certaine mesure du domaine de la Statistique, sont peut être utiles.

Aux XVI^{me} et XVII^{me} Siècles l'usage du tabac, venu d'Amérique, se répand dans les pays du Vieux Monde, les Gouvernements le condamnent sévèrement, puis le tolèrent quand ils s'aperçoivent que « cette passion des honnêtes gens » (Molière) est éminemment imposable.

Au XVIII^{me} Siècle le tabac est chiqué et prisé, mais peu fumé (1/12 de la consommation totale en France), au début du XIX^{me} Siècle la consommation totale est encore faible.

En 1831 les soldats musulmans d'Ibrahim Pacha inventent la cigarette au siège de Saint-Jean d'Acre, si on en croit la légende. Son usage se répand et la consommation de tabac, favorisée aussi par les conditions sociales, s'accroît plus en trente ans que pendant les trois siècles précédents.

En France, on consommait à peu près par an, et par habitant, 350 grammes de tabac en 1830, 500 gr. en 1850, 1.000 gr. en 1900 et 1.500 gr. en 1925. La production des Manufactures de cigarettes était de 40 tonnes en 1872, 4.000 tonnes en 1913, 40.000 tonnes en 1954.

Dans beaucoup d'autres pays civilisés la situation est comparable.

Cette modification de la consommation de tabac en quantité et en qualité correspond exactement à l'augmentation de fréquence des tumeurs pulmonaires (Bauer-Gilliam).

Daff, Doll et Kennaway (28), dans une étude portant sur différents pays, estiment qu'il y a un parallélisme étroit entre l'incidence du cancer bronchique et la consommation de cigarettes. Lickint (112) souligne que dans ce genre de recherches la fréquence du cancer bronchique ne doit pas être comparée à la consommation

de tabac qui lui est contemporaine mais à celle des 20, 30 ou 40 années précédentes si on veut obtenir des résultats significatifs.

Denoix et Gelle (33) rapportent qu'en France une corrélation a été trouvée entre la quantité de tabac vendu et la mortalité par cancer bronchique dans chaque département.

Aucune prédisposition raciale n'ayant été démontrée, il est intéressant de noter que dans tous les pays du monde où la consommation de cigarettes est faible la fréquence du cancer bronchique est négligeable.

Au Viet-Nam (Joyeux et Nguyen Van Nguyen), aux Indes (Khanolkar), en Afrique du Sud, chez les Bantous (Keen, Moor, Shapiro et Cohen) et en Afrique du Nord française (Fourment), les tumeurs pulmonaires sont très rares.

On remarque par contre dans ces régions la fréquence particulière de certains cancers attribués à l'emploi du tabac sous des formes différentes. Il apparaît en effet que le tabac peut présenter suivant son mode d'utilisation des aspects carcinologiques différents. Dans les peuples qui le prisent le cancer du nez et des sinus para-nasaux est très fréquent, chez ceux qui le chiquent et qui fument la pipe ou le cigare on observe des cancers buccaux. Il y a au Centre Régional de Lutte contre le Cancer quelques observations de cancer de l'aile du nez chez les femmes qui prisaient.

De cette vue d'ensemble nous pouvons retenir l'action carcérigène locale du tabac sur les muqueuses aéro-digestives supérieures et la corrélation positive entre la consommation de cigarettes et la fréquence du cancer bronchique sans pouvoir affirmer une relation de cause à effet.

2) RECHERCHES EXPERIMENTALES.

Dans le cadre de ce petit travail l'étude des tumeurs expérimentales présente peu d'intérêt. Elle ne permet de formuler aucune conclusion sur l'étiologie du cancer bronchique chez l'homme. Shimkin (151) a fait une importante revue de la littérature (209 références) sur les tumeurs pulmonaires expérimentales, et conclut en ce sens. Leurs enseignements sont davantage du domaine de la carcinologie générale, de la pathologie comparée et de l'histogénèse (Professeur agrégé Paoli). Quelques faits peuvent cependant être retenus

Le tabac contient des produits qui créent des désordres physiologiques locaux et généraux, la nicotine est le plus connu. Il contient aussi des produits carcinogènes à l'état brut (on vient de le voir), mais il y a lieu de considérer que chez le fumeur les composés les plus nocifs sont dus à la distillation du tabac.

Il y a dans le tabac et dans sa fumée des corps minéraux et des composés organiques. Ces derniers sont surtout en cause.

Le tabac contient de l'arsenic (Daff, Doll et Kennaway, Satterlee), on sait que ce corps a des propriétés carcinogènes (Leitch

et Kennaway), mais on admet qu'il ne peut être incriminé dans le Cancer Bronchique (Oberling).

A. - Les produits de la distillation du tabac

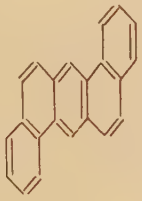
La distillation du tabac donne naissance à une importante quantité de goudrons. Selon Blümlein (9) un kilogramme de tabac fumé donne naissance à 70 grammes de goudron, c'est-à-dire qu'un sujet fumant 20 cigarettes par jour pendant 30 ans absorbe au moins 15 kilos de goudron.

L'action cancérigène du goudron de tabac par badigeonnage sur les épithéliums de lapin et de souris est bien connue depuis les travaux de Schurch et Winterstein (149), Roffo (142), Flory (54), Wynder et Cornfield (171). Un certain nombre de composés organiques responsables de cette action ont été isolés, les plus importants sont le 3 . 4 - benzopyrène et le 1 . 2 - benzanthracène. On les retrouve dans la fumée de tabac en quantité variable suivant les tabacs utilisés (Gilbert et Lindsey).

Le 1 . 2 . 5 . 6 - dibenzanthracène et le 3 . 4 - benzopyrène.

Ces deux composés qui sont parmi les carbures cancérigènes les plus actifs sont des dérivés de l'Anthracène, qu'on retrouve aussi en assez grande quantité dans la fumée de cigarettes, et du benzène.

Le 1 . 2 . 5 . 6 - dibenzanthracène est obtenu en ajoutant deux noyaux benzéniques à l'anthracène :



Le 3 . 4 - benzopyrène résulte de l'association d'un noyau benzénique à quatre autres noyaux benzéniques constituant le pyrène :

La souris, le rat, le lapin ou la poule badigeonnés avec ces composés présentent dans certaines conditions des épithéliomas, l'injection dans les viscères donne souvent des sarcomes.

Dans l'étude des tumeurs pulmonaires expérimentales, la souris est l'animal le plus souvent utilisé, certaines races y étant prédisposées.

Voici à titre indicatif quelques expériences caractéristiques effectuées avec un hydrocarbure cancérigène, le 1 . 2 . 5 .6 - dibenzanthracène par exemple :

L'injection intra-veineuse provoque des tumeurs pulmonaires dans certaines lignées de souris beaucoup plus facilement que dans d'autres. Cette action dépend de la présence dans ces lignées de gènes différents individualisés par Heston (74) sur les souris d'une race sélectionnée à la suite des importantes recherches de Grady et Stewart. Des résultats parallèles sont obtenus quel que soit le procédé cancérigène employé.

Lorenz et Stewart (117) obtiennent des tumeurs pulmonaires chez des souris après administration par voie buccale de dibenzanthracène.

Andervont (3) et Schabad (147) ont observé, toujours chez des souris d'une race prédisposée, une augmentation importante du pourcentage des tumeurs pulmonaires à la suite d'applications cutanées de dibenzanthracène. Ce composé mis directement au contact du tissu pulmonaire y provoque des tumeurs (Andervont).

B. - La Cigarette

Nous consacrons un paragraphe spécial à l'étude des travaux expérimentaux mis en œuvre pour élucider certains problèmes en rapport avec l'habitude de fumer la cigarette parce qu'il apparaît actuellement qu'elle constitue la forme la plus nocive sous laquelle est fumé le tabac.

La fumée de cigarettes peut être plus dangereuse que la fumée de pipe ou de cigare parce qu'elle contient des produits différents dus à la présence du papier et à des conditions particulières de combustion ou bien, et c'est la solution la plus vraisemblable, parce qu'elle est plus souvent inhalée.

D'expériences de Wynder, Graham et Groninger (174) on peut conclure que le goudron de cigarettes est cancérigène chez la souris au même titre que le goudron de tabac s'il est employé dans les mêmes conditions. Certaines lignées font davantage et plus vite des tumeurs que d'autres (Wynder, Lupberger et Greener).

Depuis les travaux de Campbell (1937) on sait que l'inhalation de fumée de cigarettes favorise l'apparition de tumeurs pulmonaires chez certaines races de souris.

Plus récemment Essenberg (44) observe aussi chez des souris soumises à l'inhalation de fumée de cigarettes une augmentation importante de la fréquence du Cancer Pulmonaire.

LE PAPIER

La même expérience faite avec de la fumée de papier à cigarettes montre qu'elle n'influence pas de façon déterminante l'apparition de tumeurs pulmonaires. Voici le compte rendu de cette expérience d'Essenberg (45) : Les souris soumises à la fumée de papier

à cigarettes correspondant au papier de 12 cigarettes par jour sont sacrifiées ainsi que les témoins au bout d'un an, et on compte :

8 cancers pulmonaires et 5 Adénomes, dans le groupe expérimental ;

5 cancers pulmonaires et 6 Adénomes dans le groupe témoin.

La fumée de cigarettes contient un certain nombre d'hydrocarbures polycycliques cancérigènes (Commins, Cooper et Lindsey - Cooper et Lindsey - Lyons), nous avons cité les deux plus importants, mais aussi des constituants phénoliques (1 et 2 naphtol) récemment mis en évidence par Commins et Lindsey (21) avec lesquels Shean et Stewart ont pu produire des sarcomes.

Des études en poids ont montré à Cooper, Gilbert et Lindsey (22) que la source principale des hydrocarbures cancérigènes était le tabac, le papier est négligeable. D'après ces auteurs, la combustion du papier, correspondant au tabac des cigarettes, donne 20 fois moins de 3 . 4 - benzopyrène que la combustion de ce dernier.

D'autres, comme Latarjet, Cusin, Hubert - Habart, Muel et Royer (106), Alvord et Cardon (1), sont d'un avis opposé. Ils estiment que la combustion du papier seul donne davantage de 3 . 4 - benzopyrène que la combustion de cigarettes. Le tabac contient, semble-t-il, des substances normo ou pyro formées qui ont une action inhibitrice sur la formation du 3 . 4 - benzopyrène. Le traitement préalable du papier par le sulfamate d'Ammonium empêcherait l'apparition de cet hydrocarbure.

LE MEGOT

La fumée de cigarettes contient des produits carcinogènes mais il semble qu'une grande partie de ceux-ci se retrouvent aussi dans le bout restant.

Gilbert et Lindsey (60) ont mis en évidence dans les bouts non fumés de cigarettes (1,5 cm) des quantités importantes de 3 . 4 - benzopyrène et 1 . 2 . 5 . 6 - dibenzanthracène.

Poumailloux et Crouzat (138) au terme d'expériences sur la valeur des filtres estiment aussi que le meilleur bout filtrant actuellement connu est un mégot. Les cigarettes à bout filtrant (coton, papier) sont nettement moins efficaces qu'un mégot de même longueur et de ce fait plus dangereuses que les cigarettes ordinaires. La S.E.I.T.A. n'est pas tout à fait du même avis, le bout filtrant éliminant 40 % des produits irritants.

On peut penser que le fumeur, suivant sa façon de fumer, ingère une partie des produits dangereux arrêtés dans le bout proximal de la cigarette.

LA COMBUSTION ET L'INHALATION

La fumée de cigarettes contient des produits très cancérigènes dus en majeure partie à la distillation. Celle-ci s'y effectue à des températures plus élevées que dans la pipe ou le cigare, de l'ordre

de 700 à 800° (Lam) éminemment favorables à la formation de composés aromatiques cancérigènes comme l'avaient souligné Ross et Cropper (143) à propos de la distillation de la houille.

L'inhalation de la fumée de cigarettes entraîne des produits cancérigène dans l'arbre bronchique. Leur répartition a fait l'objet de recherches originales.

Peacock (132) a mis au point une technique pour faire respirer l'équivalent de la fumée d'une demi-cigarette par jour à des poules. Elles s'y adaptent très bien, et cette méthode pourrait donner des résultats intéressants.

L'emploi de radioisotopes de Na, As et K dans la fumée de cigarettes entraînée et déposée dans le poumon de chien a permis à Wolff, Purdom et Isenhower (169) de voir que sa distribution est complète et régulière dans tous les poumons. Aucun lien d'accumulation n'a été noté.

Hilding (76) envoie de la fumée de cigarettes dans une préparation de poumon de bovin : elle se dépose électivement dans la partie proximale, jamais dans les petites bronches. L'auteur remarque cependant que ceci peut être différent chez les fumeurs.

Ermala et Holski (43) font fumer un robot en matière plastique et constatent un dépôt maximum sur les lèvres, la partie mobile du larynx, la muqueuse des joues... ensuite sur les amygdales, les cordes vocales, la trachée, la bifurcation bronchique. Suivant que le robot fume la cigarette, la pipe ou le cigare, ils notent de grandes différences. Ces auteurs ont aussi étudié le taux d'absorption du goudron de tabac sur des animaux de laboratoire au moyen du microscope à fluorescence. Il est certain que la fréquence de quelques cancers du tractus aéro-digestif est en rapport avec la localisation de la fumée de tabac.

Burdette (16) a observé entre la partie proximale et distale du tractus pulmonaire, implanté dans l'oreille externe de souris, un gradient de susceptibilité aux tumeurs provoquées par l'uréthane.

Au terme de cette courte revue des recherches expérimentales, il faut noter que leur valeur en faveur d'une hypothèse étiologique sur le rôle du tabac dans le cancer bronchique chez l'homme est toute relative. On peut se rallier à l'opinion de Hill (77) : « Une expérience sur l'animal avec des résultats positifs pourrait être considérée comme une confirmation des preuves fournies par la statistique cependant que des résultats négatifs ne les réfuteraient nullement. »

Mais si on admet que l'habitude de fumer intervient dans le cancer bronchique, les recherches de laboratoire ne sont pas à négliger car elles permettront peut-être de trouver un moyen de pallier ses effets.

3) MANIFESTATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES :

A. - Modifications cellulaires des revêtements des voies respiratoires

L'inhalation de la fumée de tabac entraîne certainement des modifications de la muqueuse bronchique. A toute irritation, la muqueuse peut répondre par l'hyperplasie et la métaplasie.

Les revêtements des voies respiratoires sont jusqu'aux dernières ramifications bronchiques cylindriques et ciliés, le revêtement alvéolaire est de nature mésenchymateuse. Il y a (Policard) dans le tractus respiratoire un territoire bronchique où les métaplasies sont très fréquentes, un territoire bronchiolaire où elles le sont moins, et un territoire alvéolaire inapte à la métaplasie.

Ceci rend compte en partie de la sensibilité particulière, très variable, aux irritations des différents étages du tractus respiratoire, de l'action possible de la fumée de tabac si elle est inhalée, et de la diversité histologique des tumeurs pulmonaires, certains types étant davantage en rapport avec l'hypothèse étiologique envisagée.

Le mécanisme intime de l'action de la fumée de cigarettes sur les cellules est très discuté. Est-elle purement irritative ou chimique ?

Truttwin (161) estime qu'il y a dans chaque cellule un équilibre entre les potentiels sexuels, un déséquilibre entre eux crée une possibilité de prolifération tumorale. Il est possible que le goudron et les irritations mécaniques qui induisent le développement de tumeurs provoquent un changement de « l'amphibiosis » cellulaire mâle et femelle.

D'après Warburg (165) et Tirala (160), l'irritation entraîne une régénération cellulaire, si l'apport d'oxygène est irrégulier ou insuffisant, la régénération peut se transformer en hypergénération. Des recherches microchimiques de Graffi (63) ont montré que les hydrocarbures cancérigènes se fixent électivement sur les mitochondries, détruisent la respiration cellulaire et provoquent par conséquent une cancérisation. La fumée de cigarettes peut être une cause de détérioration de la respiration. Dans ce cas il faut s'attendre à trouver des formes intermédiaires entre la cellule normale et la cellule complètement cancéreuse. Des cellules de ce genre ont été observées au niveau du poumon ou ailleurs, on les a appelées cellules cancéreuses « dormantes » (Craigee, Hamperl).

Il serait très intéressant de les rechercher chez les fumeurs et de voir aussi, par des méthodes microchimiques, si leurs mitochondries renferment certains des hydrocarbures cancérigènes présents dans la fumée de cigarettes.

Le fait que Parnes et Solovjev (cités par Timofeyvskiy) aient découvert au microscope électronique des corpuscules élémentaires

assimilables à des virus dans certains cancers pulmonaires n'est nullement en contradiction avec la théorie irritative ou chimique, compte tenu de la diversité des cancers pulmonaires d'une part, et de la préférence des virus pour les cellules anormales, d'autre part.

B. - Examen de la muqueuse bronchique chez les fumeurs

Nous avons essayé, sous la direction du Professeur agrégé Laval, de nous faire une opinion sur les modifications de la muqueuse bronchique chez les grands fumeurs, en utilisant une méthode récemment préconisée par Knudtson (90).

A l'autopsie, les poumons sont prélevés et immergés au moins vingt heures dans un liquide conservateur. L'arbre bronchique est alors disséqué, ouvert de haut en bas sur sa partie antérieure, et épinglé sur une surface plane après avoir été soigneusement étalé. De longues bandes de muqueuse de quelques millimètres de large sont détachées, scalpées (ablation de la partie cartilagineuse et musculaire), sur toute la longueur de l'arbre bronchique et mises à plat avec un peu de colle sur une feuille de papier cartonné. Cette feuille est enroulée en spirale et incluse dans la paraffine. Le cylindre ainsi obtenu est ensuite découpé au microtome, dans le sens transversal, en fines rondelles qui sont examinées au microscope après coloration. Nous devons au Professeur agrégé Payan l'étude histologique consécutive.

L'intérêt de cette méthode est de pouvoir faire une étude d'un fragment étendu de muqueuse bronchique sous un faible volume et apprécier les modifications d'origine tabagique du revêtement muqueux et de la région sous-muqueuse.

A l'usage, cette méthode s'est avérée intéressante, mais d'une réalisation technique très délicate. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu la poursuivre comme nous l'aurions voulu.

Nous avons aussi essayé de l'employer sur deux pièces opératoires de lobectomie pour cancer bronchique chez deux grands fumeurs. Dans les cas pathologiques, la dissection de la muqueuse bronchique est rendue difficile par la sclérose interstitielle et la pachybronchite, ce qui explique que nous n'ayons pu mener à bout nos recherches. Là encore, il faudrait essayer avec une plus grande technique, dans d'autres circonstances, d'obtenir des préparations valables. Ce qui ne paraît pas impossible.

Cette méthode présenterait aussi un intérêt indiscutable pour pratiquer des études d'histochimie ou de cytologie bronchique plus poussée dans le genre de celles citées plus haut à propos des modifications cellulaires consécutives à l'action d'hydrocarbures cancérigènes.

Nous n'avons à ce jour rien trouvé dans la littérature qui nous donne à penser que d'autres aient utilisé avec profit cette séduisante méthode préconisée par Knudtson.

D'autres méthodes plus banales ont été souvent utilisées pour l'étude des muqueuses du tractus respiratoire chez les fumeurs, nous allons voir leurs résultats :

Hyperplasie et métaplasie

L'hyperplasie est fréquemment observée chez tous les sujets, y compris les jeunes enfants. Elle est due à une irritation étrangère aux cellules, et cesse avec cette irritation le plus souvent. La stratification et la métaplasie sont des stades moins réversibles susceptibles de constituer une étape vers le cancer. Si le plus grand nombre de métaplasies n'évoluent pas vers la malignité, c'est certainement à cause de la disposition constitutionnelle. Dans la genèse des cancers d'origine exogène, le terrain joue un grand rôle (Bucalossi, Veronesi et Pandolfi Gsell). Il n'y a pas lieu de s'étonner que tous les grands fumeurs ne soient pas atteints d'un cancer bronchique.

D'après Ochsner (128) qui rend compte d'un certain nombre d'investigations anatomopathologiques de la trachée et des bronches de fumeurs et non-fumeurs, parmi les grands fumeurs on obtient très souvent dans la région de la carina et des bronches proximales des cellules desquamantes métaplasiques précancéreuses, chez les fumeurs modérés on note seulement une légère métaplasie, et chez les non-fumeurs, l'épithélium bronchique est inchangé.

Auerbach, Petrick, Stout, Statsinger, Muesham, Forman et Gere (5) ont fait des recherches analogues sur l'arbre bronchique de quarante et un sujets parmi lesquels quatorze présentaient un cancer bronchique, dont nous donnons un bref résumé dans ce tableau :

Pourcentage	Hyperplasie cellules	Stratification	Métaplasie Squameuse
Non Fumeurs	18	1	0,25
Petits Fumeurs	45,7	7	1,3
Grands Fumeurs	40		3,2
Cancers bronchiques .	42,7	8,4	2

On remarque que la statification et la métaplasie squameuse sont en rapports étroits avec la quantité de tabac fumé.

La transformation des cellules ciliées en cellules à mucus

L'habitude de fumer est en outre susceptible d'entraîner une transformation des cellules ciliées de la muqueuse bronchique en cellules à mucus. A ce propos Bérard et Delore (7) estiment que l'influence du tabac n'est pas plus grande que celle d'autres agents d'irritation chronique. Il semble cependant que dans le cas de la

fumée de tabac la question se présente sous un aspect un peu particulier.

Boels (10) insiste sur l'importance des phénomènes modifiant la sécrétion du mucus ou provoquant une rétention et pense que l'obstruction bronchique, quelle que soit sa cause, joue un grand rôle dans l'étiologie des cancers pulmonaires.

Dans le cas particulier du fumeur, il se peut que le mucus très riche en produits irritants et carcinogènes qui s'y sont concentrés, en vue d'une élimination, mis au contact des cellules, réalise en quelque sorte un véritable badigeonnage spontané des parois bronchiques.

D'après Macklin (120) le contact entre la trachée et le mucus, où sont accumulées les substances dangereuses, se fait très rapidement, alors que dans l'arbre bronchique, la carina et les petites bronches, le mucus séjourne plus longtemps.

Chez les grands fumeurs on peut penser que les produits irritants et carcinogènes de la fumée de tabac séjournant en permanence au contact des grosses et moyennes bronches, qui sont justement les parties les plus sensibles aux irritations, ne sont pas étrangers à des tumeurs dont le point de départ le plus fréquent se situe exactement à ce niveau.

Il est possible que l'irritation bénigne, mais continue, que provoque la fumée de cigarettes, soit à l'origine des proliférations tumorales des bronches, aussi bien que les produits cancérigènes chimiques qu'elle contient. La nicotine est un agent puissant de spasme bronchique qui aggrave les phénomènes de rétention et d'irritation.

On peut noter aussi, en rapport avec ce qu'on vient de rapporter sur les modifications de la muqueuse bronchique chez les fumeurs, que le cancer a parfois une origine multicentrique.

Mac Grath, Gall et Kessler (119) ont examiné 87 poumons contenant un cancer bronchique, dans 53 % des cas au moins, le cancer dérivait de plusieurs sources, et le néoplasme unique était souvent le résultat de leur fusion.

Gardiol (58) estime que la multiplicité est certaine dans 12,5 % des cas.

Wittekind et Strüder (168) ont examiné 44 pièces de cancerbronchique, chez les fumeurs ils ont trouvé à distance de la tumeur principale, d'autres tumeurs de l'arbre bronchique.

4) MANIFESTATIONS CLINIQUES de l'Action irritante du tabac sur les muqueuses des voies respiratoires.

Il est avéré que chez les gros fumeurs de tabac, si on considère les voies respiratoires, un certain nombre de signes sont à retenir. Leur fréquence prouve qu'il ne s'agit pas d'une simple circonstance favorisante, mais bien d'une relation de cause à effet. La majorité

des sujets qui fument habituellement quinze cigarettes et plus par jour, présentent des signes fonctionnels et physiques sur lesquels notre maître, le Professeur Matteï, insiste avec raison depuis longtemps.

A. - Signes fonctionnels :

— La toux quinteuse d'irritation des grands fumeurs ne fait pratiquement jamais défaut.

— L'expectoration muqueuse qui pourrait traduire une excitation des sécrétions bronchiques.

— La dyspnée qui comme la toux, est presque toujours présente chez ceux qui fument depuis longtemps. On peut lui reconnaître des causes multiples, avec en particulier, des syndromes d'obstruction bronchique par encombrement ou spasme, car il y a chez ces sujets une nette tendance au bronchospasme.

B. - Signes physiques :

La leucoplasie est banale et couramment observée chez les fumeurs, où l'action du tabac est d'autant plus probable actuellement, que les antécédents syphilitiques sont plus rares. L'alcool étant souvent associé au tabac, il ne faut pas oublier son influence sur les muqueuses buccale et laryngée, bien qu'elle soit moins importante que celle du tabac. Il faut aussi souligner la rougeur congestive de la muqueuse des voies aériennes qui s'observe nettement au niveau de la voûte palatine sur la luette et sur les piliers antérieurs du pharynx avec un liseré bordant à l'union de la partie postérieure de cette muqueuse et de la région palatine.

Cet aspect se retrouve au niveau de la muqueuse bronchique observée au bronchoscope, qui permet aussi de voir souvent des aspects de trachéobronchite congestive avec des lacis vasculaires sous-muqueux (Professeur Agrégé Laval).

Ainsi, la bronchite, la laryngite catarrhale et l'emphysème sont fréquents chez les grands fumeurs.

Des statistiques de Palmer (130), Doll et Hill (38) montrent que la fréquence de la bronchite croît chez les fumeurs avec la quantité de tabac fumé par jour.

Selon Greene et Berkowitz (65) la fumée inhalée est responsable de la « bronchite des fumeurs ». Elle est rare chez les fumeurs de pipe et de cigare. 96 à 98 % des fumeurs de cigarettes inhalent la fumée et parmi ceux qui fument vingt cigarettes et plus par jour, ils notent 76 à 78 % de bronchitiques.

D'après Leese (108) qui a fait une petite étude statistique 9 % des bronchitiques et 22 % des témoins étaient « non-fumeurs ». Les grands fumeurs augmentent donc notablement leurs chances d'avoir une bronchite, et si on pense qu'une irritation, même bénigne, mais prolongée de la muqueuse, peut être à l'origine d'un processus néoplasique, cela a une certaine importance.

Dans la bronchite, les phénomènes muqueux et obstructifs sont au premier plan, il ne faut pas l'oublier.

5) REVUE des ETUDES STATISTIQUES sur les rapports entre tabac et Cancer bronchique.

Les cliniciens qui interrogent soigneusement tous leurs malades savent que ceux qui présentent un cancer bronchique ont souvent des antécédents de grands fumeurs, mais le nombre important de fumeurs dans la population générale restreint la valeur de telles observations. Le rôle des statistiques est d'apprécier l'importance des antécédents tabagiques chez les sujets atteint de cancer bronchique.

A. - Fumeurs et non-fumeurs :

Les premières investigations statistiques effectuées en 1949-1950 par Schrek, Baker, Ballard et Dolgoff (148), Doll et Hill (37) montrent que le cancer bronchique est en rapport direct avec la consommation de cigarettes. Depuis, toutes les études statistiques ont abouti aux mêmes conclusions.

Notre petite étude ayant été effectuée dans les mêmes conditions, nous donnons un résumé de la statistique de Doll et Hill. Ces auteurs comparent les antécédents de fumeurs de deux groupes de malades. Les malades du premier groupe qui présentent tous un cancer bronchique ont chacun leur cas témoin dans le deuxième groupe qui est un sujet de même sexe, de même classe d'âge, hospitalisé en même temps, ou à peu près dans le même établissement, pour une autre raison. Chaque groupe comprend 1.537 sujets. Doll et Hill distinguent les non-fumeurs des fumeurs, et parmi ces derniers, les petits fumeurs (1 à 14 grammes de tabac par jour), les fumeurs modérés (15 à 24 grammes), et les grands fumeurs (au-dessus de 24 grammes).

La répartition des non-fumeurs et des grands fumeurs dans les deux groupes est caractéristique.

En voici un tableau récapitulatif :

	Groupe des C. B.	Groupe Témoin
Non Fumeurs en %....	0,5	4,5
Grands Fumeurs en %..	25	13

Il y a dans le groupe des cancers bronchiques neuf fois moins de non-fumeurs et deux fois plus de grands fumeurs que dans le groupe témoin.

Les conclusions qu'en tirent les auteurs peuvent s'appliquer à toute statistique du même ordre et à la nôtre en particulier.

« On peut, certes, arguer que cette différence entre les deux groupes souligne Hill (77) quant à l'usage du tabac n'est pas en relation directe avec la fréquence du cancer du poumon, ou suggérer, par exemple, que ces deux groupes ne sont pas représentatifs, et donnent une image erronée de la situation. On pourrait également prétendre qu'il existe des éléments ignorés physiques ou psychologiques, qui poussent à devenir, et prédisposent au cancer du poumon. Toutes ces critiques veulent simplement démontrer que la chaîne des éléments en cause n'a pas été entièrement dénouée et qu'une relation directe entre le tabac et le cancer n'est pas prouvée. C'est possible — mais il n'y a pas d'arguments convaincants qui permettent de donner une autre explication plausible. »

Les résultats d'autres études statistiques faites depuis, dans divers pays et sur d'autres groupes, sont comparables. Nous citons quelques chiffres relevés dans la littérature.

Voici ceux de Gsell (67) :

— Groupe des cancers bronchiques : 1,3 % de non - fumeurs
— — : 85 % de gros fumeurs
— Groupe témoin : 32 % de gros fumeurs
— — : 19,3 % de non-fumeurs

Une statistique de Fuchs (57) sur 258 cancers, et 390 témoins, met aussi en évidence la relation entre mobidité par Cancer Bronchique et habitude de fumer :

En France Oberling (127) a obtenu en pourcentage :

	Cancers bronchiques	Sujets sains
Non Fumeurs	1,8	16
Fumeurs moyens (moins de 20 cigarettes)	25,8	58,2
Grands Fumeurs plus de 20 cigarettes)	72,4	25,8

Aux Etats-Unis la Statistique de Graham (64) donne,
pour 605 cancers bronchiques : 1,3 % de non-fumeurs
— : 86,5 % de grands fumeurs (40 cigarettes et plus)
et 780 témoins : 14,9 % de non-fumeurs
— : 54,7 % de grands fumeurs

Dans la statistique de Watson et Conte (166), nous avons pour 265 Cancers bronchiques hommes :

1,89 % de non-fumeurs ;

98,11 % de fumeurs qui se décomposent ainsi :

Petits fumeurs	3 % (1 seul inhalait la fumée)
Fumeurs moyens	24 % (50 inhalaient la fumée)
Grands fumeurs	73 % (presque tous inhalaient la fumée)
287 témoins hommes	9,7 % de non-fumeurs 90,3 % de fumeurs
36 Cancers bronchiques femmes ..	42 % ne fumant pas 58 % fumeuses

Dans toutes ces statistiques, le groupe des cancers bronchiques diffère toujours du groupe témoin par le faible nombre de non-fumeurs et par le grand nombre de grands fumeurs.

Le cancer bronchique est donc plus fréquent chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Faisant une synthèse de différentes statistiques (Sadowsky, Gilliam et Cornfield, Wynder et Graham, Doll et Hill), Cutler et Loveland (27) en ont déduit le nombre de cancers bronchiques prévisibles pour 1.000 hommes de 40 ans, suivant la quantité de tabac fumé en moyenne par jour :

	A 80 ans	A 70 ans	A 60 ans
Non Fumeurs	6	4	2
1 à 10 cigarettes	25	16	6
10 à 20 cigarettes	49	30	11
Plus de 20 cigarettes.	80	53	23
Toutes personnes	43	27	11

Ce tableau met en évidence que les risques sont en rapport avec la quantité totale de tabac fumé.

D'après le Centre de Recherches Médicales Britannique (1957) un grand fumeur sur huit, meurt de cancer bronchique, alors que pour les non-fumeurs, le rapport est de un sur trois cents.

Une revue de soixante investigations qui étudient l'habitude de fumer des cancers pulmonaires, dans sept pays différents, a permis à Wynder (170) de constater que dans tous les cas les cancers fument davantage que les témoins.

B. - Fumeurs de cigarettes, de pipe et de cigares :

Dans les études statistiques on a tendance à séparer les fumeurs de cigarettes, des fumeurs de pipe et de cigares, ces deux dernières

formes sous lesquelles le tabac est fumé, paraissant beaucoup moins en rapport avec le cancer bronchique. Cela représente d'autant plus d'intérêt que ces catégories de fumeurs sont plus répandues dans la population étudiée.

Dans cette statistique de Koulumies (94) que nous allons citer, qui a été faite en Suède, on remarque qu'il n'y a aucun fumeur de cigare, et que les fumeurs de pipe sont plus rares parmi les cancers bronchiques que parmi les témoins choisis dans une population de fumeurs.

	Cas	Fumeurs de cigarettes	Fumeurs de pipe	Fumeurs de cigare
Cancer + biopsie .	279	98,2 %	1,8 %	0
Cancer sans biopsie	361	97,2 %	2,8 %	0
Témoins fumeurs .	246	93,1 %	6,9 %	0

Sadowsky, Gilliam et Cornfield (144) n'ont trouvé aucune association statistique entre le cancer bronchique et l'habitude de fumer la pipe. A ce propos, il faut considérer quand on fait de telles statistiques, qu'un grand fumeur de cigarettes inhale habituellement la fumée et continue à le faire, même s'il fume la pipe, pour éviter d'en fausser les résultats (Sloan).

Aux Etats-Unis, Hammond et Horn (71) ont calculé le taux de mortalité par cancer du poumon suivant les habitudes tabagiques des sujets. Voici leurs résultats pour 100.000 habitants :

27,2 chez les non-fumeurs
33,5 chez les fumeurs de cigare et de pipe
132,6 chez les fumeurs modérés de cigarettes
239,2 chez les fumeurs d'un paquet et plus de cigarettes par jour

Une étude faite récemment en France sous l'égide de l'Institut National d'Hygiène (Schwartz, Denoix et Anguera) a mis en évidence la fréquence particulière du Cancer Bronchique chez les fumeurs de cigarettes, les autres modes de fumer paraissant beaucoup moins nocifs à ce point de vue.

C. - TABAC — CANCER BRONCHIQUE
— Habitat et Profession —

L'influence du milieu a été étudiée plus haut, à propos de la pollution de l'atmosphère. Elle est faible. Les Statistiques ont aussi montré que du point de vue du cancer bronchique le rôle étiologique du facteur « profession », semble très faible (Doll).

Les agriculteurs sont un peu moins touchés que l'ensemble de la population, tandis que les métallurgistes le sont un peu plus,

mais pour une profession donnée le cancer bronchique est plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Levin, Kraus, Goldberg et Gerhardt).

Aux Etats-Unis, les cancers respiratoires ne sont pas plus fréquents chez les employés (11.300) de manufactures de cigarettes que dans le reste de la population (Dorn et Baum).

Une statistique de Breslow (14) sur les aspects industriels du cancer bronchique faite sur 518 cancers et sur 518 témoins, montre que les cancers fument davantage de cigarettes. Haenszel et Shimkin (69) considérant, outre la profession, le milieu, la race, la façon de fumer, font les mêmes conclusions.

Si on collige toutes les professions qui selon différents auteurs favoriseraient l'apparition d'un cancer bronchique, on obtient une liste impressionnante où sont recensés presque tous les représentants de la population active, y compris les pompiers (Breslow) (!).

On peut admettre que dans l'étiologie du cancer bronchique le facteur tabac est beaucoup plus important que le facteur profession, sauf quelques rares exceptions.

Bidstrup et Case (8) ont montré dans une importante étude, qu'en Grande-Bretagne l'influence du tabac ne peut être retenue en aucune façon dans le cancer bronchique de l'industrie des bichromates.

D. - CANCER BRONCHIQUE et TABAC chez la Femme :

Le cancer bronchique est, nous l'avons dit, cinq à onze fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, et son taux s'accroît moins vite chez cette dernière. Il n'est pas prouvé que cette différence dépende d'un facteur lié au sexe. Elle est variable suivant les pays ou les régions, et paraît dans une certaine mesure, en rapport avec l'usage du tabac chez la femme.

Le taux du cancer bronchique a cru beaucoup plus vite chez l'homme au xx^{e} siècle parce qu'il s'est mis à fumer plus tôt et davantage que la femme. L'accroissement du taux du cancer bronchique suit, répétons-le, l'augmentation de la consommation de cigarettes, avec un décalage d'une trentaine d'années hors il s'est avéré qu'il y a trente au quarante ans les femmes fumaient peu et que le nombre de fumeuses était tout à fait négligeable.

D'après une enquête de Haenszel et Shimkin (70) très peu de femmes fumaient en 1930. Dans le groupe de 55 à 64 ans, 2 % seulement des femmes fumaient activement depuis 21 ans, tandis que dans le groupe de 25 à 34 ans, il y avait 29 % de fumeuses.

La S.E.I.T.A. estime qu'en France la participation féminine à la consommation de cigarettes dépasse légèrement 40 %.

Au Danemark (Hamtoft et Lindhart) 39,9 % des femmes fument (32,9 % la cigarette, 6 % le cigarillos), mais 1 % seulement

fument plus de quinze cigarettes par jour depuis longtemps. La relation entre tabac et cancer bronchique est nettement établie.

Selon Blumlein (9) 4 % des femmes allemandes fument régulièrement vingt cigarettes par jour, il rapporte que 10 % des Américaines fument cette quantité, et Graham (64) aux Etats-Unis suppose que la rareté du cancer bronchique chez la femme s'expliquerait par le petit nombre de celles qui fument beaucoup et depuis longtemps.

Voici les résultats significatifs d'une enquête de Lombard (116) établie au Massachussets sur des femmes de plus de 40 ans, fumant au moins un paquet de cigarettes par jour depuis 15, 20 et 25 ans.

Femmes fumant 20 cigarettes	A la ville	A la campagne
Quotidiennement depuis 15 ans	9,5 %	5,4 %
Quotidiennement depuis 20 ans	6,5 %	4,8 %
Quotidiennement depuis 25 ans	3,8 %	2,7 %

Au Texas, d'après Kirchoff et Rigdon (88) 11,9 % des femmes ont fumé régulièrement 20 cigarettes par jour pendant au moins seize ans.

Nous venons de voir que partout les femmes fument moins et depuis moins longtemps que les hommes, soulignons en outre qu'elles inhalent moins souvent la fumée que ceux-ci. Leur façon de l'inhaler est même différente. La longueur de cigarette brûlée à chaque bouffée varie chez l'homme de 2,5 mm. à 29 mm. (Hilding), la limite supérieure est beaucoup plus basse chez la femme. A chaque bouffée les femmes inhalent un volume de fumée moins important que les hommes,et l'exhalent plus vite. C'est-à-dire que les produits nocifs en suspension dans la fumée ont moins de chances de parvenir dans les profondeurs de l'arbre bronchique et de s'y déposer. Ceux qui s'y déposent, étant moins importants ont plus de chances d'être éliminés dans le mucus par les cils vibratiles.

Dans une étude sur la mortalité par cancer pulmonaire dans différentes classes de la Société en Grande-Bretagne (Doll) (36) observe que parmi les hommes au-dessous de 65 ans elle augmente si on descend dans la hiérarchie, alors que pour les femmes elle diminue. Ceci est dû au fait que les femmes de la Haute Société fument davantage.

Parmi les sujets atteints de cancer bronchique, 92 à 99 % des hommes fument et 50 (Gariepy) à 58 % (Watson et Conte) seulement des femmes. Le risque d'avoir un cancer bronchique est évalué par Randing (140) après une étude statistique de 415 cas chez l'homme

et 33 cas chez la femme, à 5,1 pour les hommes qui fument et 2,2 pour les femmes qui fument ; le risque pour les non-fumeurs étant égal à 1. En réalité, les chances d'avoir un cancer bronchique chez les fumeurs des deux sexes sont plus voisines si on tient compte de la quantité de cigarettes fumées et de la façon de fumer. Ces taux calculés en fonction du pourcentage de fumeurs et de non fumeurs sont faussés par le fait que beaucoup de femmes qui fument, fument peu.

Il serait certainement plus intéressant d'étudier la fréquence relative du Cancer Bronchique dans les deux sexes en fonction du nombre de sujets qui fument beaucoup (surtout des cigarettes) et régulièrement depuis 20, 30 ou 40 ans.

La différence qui subsiste toujours quand on compare dans les deux sexes la fréquence du cancer, en fonction du nombre de cigarettes fumées, est due au fait qu'un certain nombre de cancers bronchiques ne sont pas imputables au tabac.

E. - FREQUENCE RELATIVE des DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUES de CANCERS BRONCHIQUES

— dans les deux sexes, et en fonction de leur étiologie —

Les études statistiques ont mis en évidence la différence du taux d'accroissement de certains types histologiques de cancers bronchiques et leur inégale distribution dans les deux sexes en fonction de leur étiologie.

Le tabac n'est pas responsable de tous les cancers bronchiques. D'après Doll (35) en 1950 en Grande-Bretagne, pour des sujets de 25 à 74 ans, un cinquième des cas de mort par cancer bronchique, reconnaissaient une autre cause que l'usage du tabac. Cette opinion est généralement admise.

La fréquence des cancers qui ne sont pas dus au tabac est sensiblement la même dans les deux sexes, leurs types histologiques sont connus.

D'après Delarue et Paillas (31) en France, la fréquence du cancer bronchique est plus grande chez l'homme que chez la femme pour les épithéliomas épidermoïdes et ceux à petites cellules, pour les formes à grosses cellules et les adénocardinomes, ceci n'est plus aussi évident. D'autres auteurs sont moins convaincus.

Les adénocarcinomes n'ont pas avec le tabac des rapports évidents. Les carcinomes à cellules alvéolaires atteignent également tous les âges, les deux sexes, et n'ont aucun rapport avec le tabac (Ceccarelli et Bruni). Ils sont peut-être dus à un virus (Graham).

Sous l'angle histologique et étiologique Kreyberg (95 à 102) a fait d'intéressantes études statistiques dont les résultats confirment ce qui vient d'être dit. Ils sont significatifs.

Cet auteur classe les cancers pulmonaires en deux groupes. Dans le premier sont les carcinomes à cellules squameuses à petites cellules, et à grandes cellules.

Dans le second les adénocarcinomes, les carcinomes à cellules bronchiolaires, les adénomes et tumeurs du type glandes salivaires.

Les tumeurs du premier groupe se rencontrent surtout chez l'homme, et sont, semble-t-il, en rapport avec des facteurs cancérigènes locaux. C'est une nouvelle situation carcinogène qui a surgi dans ce siècle.

Les tumeurs du second groupe se voient à peu près également chez l'homme et chez la femme. Dans l'étiologie des adénocarcinomes des influences cancérigènes s'exerçant sur de vastes contrées sont à retenir, celle des carcinomes à cellules bronchiolaires est inconnue.

De 1925 à 1953 en Norvège, le taux des différents types histologiques du cancer primitif du poumon n'a sensiblement pas changé chez la femme, et l'augmentation qui ressort des statistiques est liée en réalité à une plus grande exactitude du diagnostic. Chez l'homme au contraire, l'augmentation marquée dans le groupe un est le signe d'un réel accroissement.

La distribution des tumeurs du groupe deux est régulière dans tout le pays, les tumeurs du groupe un sont plus fréquentes chez les hommes citadins.

Une somme de 300 cas se décompose ainsi :

— Tumeurs du Groupe 1 : 213 hommes - 5 femmes.
— Tumeurs du Groupe 2 : 45 hommes - 37 femmes.

Chez les hommes du premier groupe il y a un rapport étroit entre les tumeurs et la consommation de tabac qui est responsable de 80 % d'entre elles.

Dans le second groupe au contraire, 20 % seulement des cancers peuvent être attribués au tabac et aux cigarettes en particulier.

Depuis 1940 le taux des cancers du premier groupe augmente essentiellement chez l'homme, le taux des cancers du groupe deux augmente également chez l'homme et chez la femme.

F. - Statistiques en cours :

Doll et Hill (38) ont commencé en 1951 une importante enquête statistique. Ils ont interrogé 40.564 médecins des deux sexes sur leurs habitudes de fumeurs et enregistrent au fur et à mesure de leur décès, l'âge et la cause de la mort.

D'après un rapport préliminaire (1954) les premiers décès montrent qu'un fumeur a seize chances de plus qu'un non fumeur de périr de cancer bronchique. Le taux de mortalité par cancer bronchique augmente avec le tabac fumé. Il est de :

— 0,0 pour 1.000 chez les non fumeurs,
— 0,48 pour 1.000 chez ceux qui fument 1 à 14 gr. par jour ;
— 0,67 pour 1.000 chez ceux qui fument 15 à 24 gr. par jour ;
— 1,14 pour 1.000 chez ceux qui fument 25 gr. et plus par jour,

Dans un second rapport (1956) ces chiffres sont confirmés. Chez les fumeurs les causes les plus fréquentes de décès sont, après le cancer bronchique, les affections des coronaires, les bronchites chroniques (leur taux est significatif), l'ulcère gastrique et la tuberculose pulmonaire.

D'un synposium consacré en 1956 au problème du cancer bronchique chez les fumeurs en Grande-Bretagne (Joules) on peut retenir que 80 % des cancers sont dus à l'abus de cigarettes.

Aux Etats-Unis, Boucot, Carnahan, Cooper, Nealon, Ottenberg et Theodos (11) ont commencé, sur 6.000 hommes de 45 ans et plus, une enquête sur la mortalité par cancer chez les fumeurs. Dans un premier examen ils ont dépisté 37 cancers pulmonaires pour 3.945 sujets (0,9 %). Il n'y avait aucun cancer pulmonaire sur 559 non fumeurs.

Les études statistiques ont non seulement démontré le rôle du tabac dans le cancer bronchique, mais aussi qu'un certain nombre « d'histoires morbides » sont favorisées par l'abus du tabac.

Elles ont confirmé, les recherches expérimentales le faisaient prévoir, qu'il y a entre le cancer de la vessie et l'usage de la cigarette une association significative (Lilienfeld, Levin et Moore-Denoix et Schwartz).

6) ASPECT SOCIAL ET MEDICAL DU PROBLEME « TABAC et CANCER BRONCHIQUE ».

Le tabagisme, comme l'alcoolisme, est davantage un problème économique et social que médical.

Dans tous les pays civilisés le tabac est une source importante de revenus pour l'Etat.

L'habitude de fumer est entrée dans les mœurs depuis longtemps et le budget-type établi par les Syndicats ouvriers en 1949 en France réclame comme « minimum vital » sept paquets de tabac par mois. Cette quantité devrait être considérée par les médecins comme un « maximum vital ». Beaucoup d'entre eux se désintéressent de la question. Les médecins ne peuvent pas être neutres dans ce problème et ne doivent pas garder un scepticisme déplacé (Oberling).

Il faudrait cesser de fumer disent certains (Morris, De Muylder...), d'autres proposent, comme Ochsner, Ray et Acree (129) d'examiner aux rayons X, tous les six mois, tous les hommes de plus de 40 ans au passé de grand fumeur.

Une enquête de Snegireff et Lombard (153) faite en 1955 sur 4.171 médecins, est tout à fait significative.

Ces auteurs soulignent qu'un grand nombre de médecins ont cessé de fumer. Ils les classent en trois groupes : premier groupe : ceux qui ne fument pas ; deuxième groupe : ceux qui fument la cigarette ; troisième groupe : ceux qui fument la pipe.

Voici le pourcentage de médecins qui, dans chaque groupe, conseillent à leurs clients :

a) de réduire le nombre de cigarettes fumées :
— Premier : 55 %
— Second : 64 %
— Troisième : 63 %

b) ou de cesser de fumer, s'ils sont grands fumeurs :
— Premier : 36 %
— Second : 34 %
— Troisième : 28 %

Depuis cette date la situation a heureusement évolué et davantage de médecins n'hésitent plus à condamner l'abus de cigarettes. Un intérêt croissant se manifeste en faveur d'une relation entre l'habitude de fumer la cigarette et le cancer bronchique. Le Gouvernement Néerlandais (Korteweg) a demandé à une Commission réunie spécialement d'étudier le problème, ses conclusions ont été publiées le 8 Mars 1957 dans la presse sous l'égide du Ministère des Affaires Sociales et de la Population : elles affirment le rôle du tabac dans le cancer bronchique. Des mesures vont être prises dans les Pays-Bas pour restreindre la consommation de tabac et éduquer les jeunes générations de fumeurs sur les dangers du tabagisme.

DEUXIEME PARTIE

Etude statistique sur 216 cas de Cancer Primitif du Poumon

observés au Centre Régional de Lutte contre le Cancer et dans le Service de Clinique Médicale du Professeur Ch. MATTÉI

Nous allons d'abord préciser les limites du groupe étudié, les caractères relevés et les conditions dans lesquelles s'est effectuée cette statistique.

Nous exposerons ensuite nos résultats et leur signification.

I. - LA POPULATION STATISTIQUE
— Caractères étudiés —

Elle comprend 516 sujets que nous classons en deux groupes suivant qu'ils présentent ou non un cancer primitif du poumon.

Notre intention est de comparer les antécédents tabagiques dans les deux groupes. Dans ce but nous avons noté pour chaque individu :

— Le sexe,
— L'âge au moment des premiers signes de la maladie pour les cancers bronchiques, l'âge au moment de leur hospitalisation pour les témoins ;
— Le lieu de naissance et de résidence,
— La profession,
— Les antécédents pulmonaires et infectieux,
— Les antécédents familiaux (ascendants : cancer ?...),
— Le nombre de cigarettes ou de grammes de tabac fumé par jour, et pendant combien de temps.

Suivant les cas, ces renseignements étaient obtenus directement, en interrogeant le sujet ou recueillis dans son observation.

1° Groupe des Cancers Bronchiques :

Il y a dans ce groupe 216 individus, 214 hommes et 2 femmes, qui ont sûrement présenté un cancer bronchique. 146 ont été observés dans le Service de Pneumologie Carcinologique du C.A.C. (Professeur agrégé Laval) ; 70 sont des malades du Service de Clinique Médicale.

Suivant l'année où le diagnostic a été porté, les 216 cas se décomposent ainsi :

85 en 1956-1957
77 en 1954-1955
38 en 1952-1953
16 avant 1952

La forme histologique a pu être notée dans 133 cas ainsi distribués :

E. O. A. épidermoïdes ..... 95 (71,5 %)
- à petites cellules ..... 24 (18 %)
- cylindro - cubiques .... 14 (1,5 %)

En fonction de l'âge, les sujets se répartissent ainsi :

Age	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80
Hommes ..	4	35	96	65	14
Femmes ..			1		1

et en pourcentages, dans chaque sexe, et par classe d'âge :

	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80
Hommes ..	1,8	16,3	45	30,4	6,5
Femmes ..			50		50

Nous avons interrogé nous-même presque tous les malades hospitalisés en 1956-1957, les autres avaient chacun une observation dans laquelle nous avons relevé les caractères étudiés.

Un certain nombre d'observations incomplètes n'ont pu être retenues. Ceci explique le petit nombre de femmes de cette statistique. Il est tout à fait artificiel et dû au fait que le cancer bronchique étant dans notre région 10 à 12 fois plus rare chez la femme que chez l'homme, il était plus difficile de trouver une observation complète pour celle-ci. D'autre part, chez la femme, le problème du cancer secondaire se pose plus souvent.

Dans quelques observations, les antécédents de tabagisme étaient indiqués de la façon suivante :

Tabagisme : 1 paquet
ou Tabac : 1 paquet

Nous avons toujours traduit ceci par 1 paquet de cigarettes fumé par jour. En faisant ainsi, nous avons peut-être ignoré 3 ou 4 fumeurs de pipe au maximum, mais dans le cas où il s'agissait d'un paquet de tabac, nous n'avons pu, en agissant ainsi que diminuer la quantité de tabac attribuée aux cancers bronchiques.

Il faut aussi remarquer dans ce sens que certains malades cancéreux ne fumant plus ou fumant moins (par dégoût ou par peur)

au moment de leur hospitalisation, l'observation, si on n'y prend garde, portera des indications erronées. Nous avons un exemple caractéristique à propos d'un malade hospitalisé en 1956 qui fumait 16 à 20 cigarettes par jour au moins avant les premiers symptômes du mal et dans l'observation duquel il y a : « Ne fume pas ».

Dans quelques cas, le sujet peut être réticent, dans d'autres le problème est encore plus complexe si tout le passé du malade n'est pas étudié : Certains malades d'une soixantaine d'années ne fumaient plus depuis deux ans (bronchites, conseils du médecin...) mais avaient fumé régulièrement un paquet de cigarettes et plus, pendant trente ou trente-cinq ans.

L'inverse, c'est-à-dire des sujets qui fument davantage au moment du cancer, n'a jamais été observé.

Nous avons fait ces quelques remarques pour montrer qu'en aucun cas la quantité de tabac fumé dans ce groupe ne peut être artificiellement accrue.

2° Groupe témoin :

Il se compose de 300 individus, 297 hommes et 3 femmes hospitalisés dans le Service de Clinique Médicale en 1956-1957. Ils ont été choisis au hasard parmi les malades qui, ayant plus de 30 ans, ne présentent sûrement pas de cancer pulmonaire dans l'état actuel de nos connaissances.

Nous avons interrogé nous-même chacun d'eux, et dans la mesure où on peut faire confiance aux sujets qu'on interroge, les quantités de tabac fumé ne sont pas susceptibles d'être inférieures à la réalité.

Pour chaque cas, on avait fait un examen clinique complet et une radiographie du thorax, beaucoup avaient subi des tomographies et des examens complémentaires.

Parmi ces malades, quelques-uns revenaient dans le Service où ils avaient été déjà hospitalisés au cours des années précédentes : ce sont leurs observations prises à ce moment que nous avons retenues comme cas témoins des cancers antérieurs à 1952.

En fonction de l'âge, les témoins se répartissent ainsi :

Ages	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	81 à 90
Hommes ..	34	74	102	60	22	5
Femmes ..			1	1	1	

Et en pourcentage dans chaque classe d'âge, les femmes étant considérées à part :

Ages	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	81 à 90
Hommes ..	11,4	25	34,5	20	7,4	1,7
Femmes ..			33,3	33,3	33,3	

Certains témoins étaient atteints d'affections qui sont classiquement plus fréquentes chez les grands fumeurs (bronchite, cancer du larynx, ulcère de l'estomac, coronanite, artérite, cancer de l'œsophage, tuberculose...). Ceci signifie que les sujets de ce groupe fument certainement davantage que des sujets sains ou choisis dans la population générale.

Nous avons interrogé une cinquantaine de femmes hospitalisées dans le service de clinique médicale, pour nous faire une opinion, trois ont été retenues au hasard et incorporées dans la statistique.

II. - COMPARAISON DU GROUPE TEMOIN ET DU GROUPE « CANCERS BRONCHIQUES »

1° Suivant le sexe :

Le petit nombre de cancers bronchiques chez la femme ne correspond pas à la réalité. Nous en parlerons ultérieurement.

2° Suivant l'âge :

L'importance relative de chaque classe d'âge dans les deux groupes est différente :

TABLEAU I

Ages	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	81 à 90
Témoins.	11,4	25	34,5	20	7,4	1,7
Cancers.	1,8	16,3	45	30,4	6,5	0

Ce petit tableau donne les pourcentages respectifs de témoins et de malades cancéreux hommes dans chaque groupe d'âge.

On remarque l'inégale répartition des sujets. Les malades cancéreux sont plus nombreux de 51 à 70 ans, les témoins sont plus nombreux dans les autres classes.

Nous pallierons ceci en étudiant la consommation de cigarettes dans chaque classe isolément.

3° Suivant l'origine et l'habitat :

Chaque groupe est hétérogène en lui-même mais ils sont tout à fait comparables l'un à l'autre dans leur diversité.

De part et d'autre nous avons des Marseillais, des Provençaux, des Français de la Métropole, des Arméniens, des Viet-Namiens, des Italiens, des Espagnols, des Russes..., en un mot, la population d'hôpital d'un grand port méditerranéen très accueillant.

Un noir et quelques Nord-Africains présents dans le groupe témoin ne se retrouvent pas chez les malades cancéreux.

Le lieu de résidence de nos malades des deux groupes est très varié, ceux habitant la campagne sont également répartis chez les sujets cancéreux et chez les témoins.

4° Suivant la profession :

Les différentes professions se répartissent à peu près de la même façon dans les deux groupes y compris celles devant, d'après certains auteurs, prédisposer au cancer bronchique. Les manœuvres et les ouvriers du bâtiment sont plus nombreux dans le groupe témoin à cause de la présence dans ce groupe de quelques Nord-Africains.

5° Suivant les antécédents et les affections associées :

Parmi les témoins un certain nombre sont évidemment atteints d'affections qu'on ne retrouve pas chez les cancéreux bronchiques. Du moment qu'il n'y a aucun antagonisme entre elles et le cancer bronchique ou l'usage du tabac, cela n'a aucune importance. Dans le cas où l'habitude de fumer la cigarette interviendrait dans leur étiologie, elles peuvent amener des fumeurs supplémentaires dans le groupe témoin.

Il y a dans le groupe témoin des affections rénales, cardio-vasculaires, sanguines, nerveuses et digestives qu'il est inutile d'énumérer.

Le cancer bronchique était postérieur à la tuberculose pulmonaire (9 fois), à l'ulcère gastrique (3 fois), à des kystes aériens (2 fois), à la silicose (2 fois), à un cancer du larynx (2 fois), à une réticulose maligne (1 fois). Ces affections se retrouvant aussi dans le groupe témoin.

Certaines tumeurs sont particulières à chaque groupe. Ainsi, on note chez les témoins :

— 1 cancer du médiastin
— 1 » de l'œsophage (+ C. secondaire du poumon)
— 1 » de la plèvre
1 Tumeur bénigme du poumon
2 Cancers prostatiques,

et chez les cancéreux bronchiques :

— 1 Cancer du voile du palais,
— 1 » de la lèvre,
— 1 » de l'amygdale.

Ces trois derniers cancers, tout à fait indépendants du cancer bronchique, étaient présents chez des fumeurs à l'instar des 4 cancers laryngés (2 dans chaque groupe) signalés plus haut.

Les bronchites sont un peu plus fréquentes dans le groupe des cancéreux bronchiques et chez les fumeurs des deux groupes. Elles sont d'ailleurs responsables de l'hospitalisation de quelques témoins gros fumeurs.

Les antécédents alcooliques sont semblables dans les deux groupes.

Les antécédents familiaux (cancer chez les ascendants) le sont aussi, dans la mesure où ils ont pu être notés avec certitude.

En résumé, le groupe témoin et le groupe des cancers bronchiques ont de nombreux points communs.

Deux différences peuvent être retenues :

1° La répartition des sujets dans les classes d'âges des deux groupes n'est pas la même. Nous pallierons ceci ;

2° Dans le groupe des cancers bronchiques il y a quelques cancers supplémentaires dans l'étiologie desquels on admet que le tabac joue un rôle. C'est un argument en faveur de son rôle dans le cancer bronchique.

III. - ANTECEDENTS DE TABAGISME DANS LE GROUPE TEMOIN ET DANS LE GROUPE DES CANCERS BRONCHIQUES

On reproche souvent aux statisticiens de faire parler les chiffres et de les interpréter à leur façon. Il est évident que certaines façons de présenter les résultats peuvent entraîner des erreurs d'interprétation. Pour les éviter nous allons comparer la consommation de tabac dans les deux groupes suivant des optiques différentes.

Nous resterons fidèles à certains cadres fixés par d'autres statisticiens, pour le cas échéant, faciliter une comparaison de leurs résultats avec ceux-ci.

1° Vue d'ensemble :

Dans un premier tableau nous allons comparer dans les deux groupes les pourcentages de sujets qui fument le même nombre de cigarettes en moyenne par jour, quel que soit leur âge et leur sexe. Nous avons là les résultats établis sur 300 témoins et 216 cancéreux.

TABLEAU II

Nombre de cigarettes ou grammes de tabac fumés par jour	0	1 à 5	6 à 10	11 à 15	16 à 20	21 à 25	26 à 30	31 et plus
Témoins en % ..	13	8	22	11	31	3	4	8
Cancers bronch. %	3	4	7	8	43	4	14	17

N. B. — Quand l'importance des chiffres en présence permet de le faire sans nuire à leur signification, nous supprimons les décimales et arrondissons à l'unité supérieure ou inférieure suivant le cas (chiffre après la virgule plus grand ou plus petit que 5).

Dans le tableau précédent on remarque que le pourcentage de témoins qui ne fument pas, ou qui fument moins de 16 grammes par jour, est nettement plus important que le même pourcentage de malades cancéreux. Inversement le nombre de malades cancéreux qui fument 16 grammes de tabac et plus par jour est plus élevé que le nombre de témoins correspondants.

Voici un tableau plus expressif que le précédent :

TABLEAU III

Tabac fumé par jour en grammes	0	1 à 15	16 g. et plus
Témoins %	13	41	46
Cancers %	3	19	78

On voit que le groupe des malades cancéreux se caractérise par le nombre important de grands fumeurs et par le petit nombre de petits fumeurs et non fumeurs.

La quantité moyenne de tabac fumé par jour, pour chaque sujet est :

— dans le groupe témoin ..... 15,5 gr.
— dans le groupe des malades cancéreux .... 22,8 gr.

Les sujets atteints de cancer fument donc en moyenne 7,3 gr. de plus par jour que les témoins.

2° Fumeurs de cigarettes et non-fumeurs :

Nous allons maintenant étudier la question de plus près en comparant le nombre de cigarettes fumées par jour en moyenne dans les deux groupes, par les hommes exclusivement.

Nous ôtons du groupe témoin et du groupe cancers les 5 femmes. Nous parlerons d'elles plus loin.

Du groupe témoin, nous ôtons en outre les 5 sujets âgés de plus de 80 ans, et 7 autres qui fumaient la pipe avec respectivement : 12, 15, 16, 40. 40, 50 et 80 gr. de tabac par jour.

Il reste donc 285 témoins et 214 cancéreux hommes âgés de 30 à 80 ans, et fumeurs de cigarettes, ou non-fumeurs.

Chez les cancéreux, il n'y a aucun fumeur de pipe exclusivement.

Nous avons classé, dans les deux groupes, avec les fumeurs de cigarettes ceux qui fumaient à la fois la pipe et la cigarette ou le cigare et la cigarette.

Nous allons considérer comme certains auteurs parmi les fumeurs, ceux fumant en moyenne par jour :

— 1 à 14 cigarettes (ou grammes de tabac)
— 15 à 24 cigarettes
— 25 cigarettes et plus,

ou bien :
— 1 à 10 cigarettes,
— 11 à 19 cigarettes,
— 20 cigarettes et plus.

TABLEAU IV

Nombre de cigarettes fumées par jour	0	1 à 14	15 à 24	25 et plus
Témoins %	12,9	34,7	38	14,4
Cancers %	2,9	15,4	47,8	33,9

TABLEAU V

Nombre de cigarettes fumées par jour	0	1 à 10	11 à 19	20 et plus
Témoins %	12,9	30,1	13,9	42,8
Cancers %	2,9	11,6	11,2	74,3

Ces tableaux nous montrent aussi que dans le groupe des malades cancéreux le pourcentage de sujets qui fument 20 cigarettes et plus par jour est nettement supérieur à celui des témoins et que les non-fumeurs sont 4 fois plus nombreux dans le groupe témoin que dans le groupe des cancers.

On peut arguer que les différences entre ces groupes ne correspondent pas à la réalité à cause de l'inégale distribution des classes d'âges. Nous allons donc étudier la consommation de cigarettes dans les deux groupes, en fonction de l'âge.

3° Classes d'âges — Taux corrigés :

Nous avons étudié le pourcentage de fumeurs et de non fumeurs dans chaque classe d'âge chez les témoins d'une part, et chez les malades cancéreux d'autre part. Pour faciliter leur étude et leur comparaison, nous réunissons dans un Tableau (IV) les résultats de toutes les classes d'âges. Ils sont établis sur 285 témoins et 214 cancéreux. A titre indicatif, nous avons ajouté dans la dernière colonne la classe d'âge de 81 à 90 ans où seuls les témoins sont représentés. Les résultats par classe d'âge nous permettent de calculer les taux corrigés de non fumeurs et de différentes catégories

TABLEAU VI

Pourcentages des différentes catégories de fumeurs dans chaque classe d'âge chez les témoins, d'une part, et chez les malades cancéreux, d'autre part.

CATEGORIES	AGES	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	81 à 90
Non Fumeurs	Témoins	12,2	8,2	10	14,3	36,4	40
	Cancers	0	0	3,1	4,6	0	
1 à 14 cigarettes par jour	Témoins	42,4	28,8	38	33,9	31,8	40
	Cancers	0	17,1	11,4	18,5	21,4	
15 à 24 cigarettes par jour	Témoins	24,2	47,9	40	35,8	22,7	20
	Cancers	25	40	48	50,7	64,3	
Plus de 24 cigarettes par jour	Témoins	21,2	15,1	12	16	9,1	0
	Cancers	75	42,9	37,5	26,2	14,3	

TABLEAU VII

Taux corrigés de non-fumeurs et de différentes catégories de fumeurs dans le groupe des témoins et dans celui des cancéreux

Tabac fumé en grammes ou cigarettes par jour	0	1 à 14	15 à 24	25 et plus
Témoins %	16,1	35,1	34,2	14,6
Cancers %	1,5	13,6	45,6	39,3

TABLEAU VIII

Quantité de tabac (en gr) fumé en moyenne par individu dans chaque groupe suivant sa classe d'âge

GROUPES D'AGES		31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	81 à 90
Quantité de tabac en grammes, fumé en moyenne par jour :	Témoins	16,6	16,8	14,5	13,9	9,4	5
par individu (cigarettes)	Cancers	37,5	24,2	22	22,6	13,6	

de fumeurs dans chacun des deux groupes. Il est alors facile de les comparer dans un Tableau (VII).

Nous avons enfin calculé pour chaque classe d'âge la quantité moyenne de tabac fumé par jour, et par individu. Tous les résultats réunis dans le même tableau (VIII) permettent de faire d'intéressantes comparaisons.

IV. - APPRECIATION DES RESULTATS STATISTIQUES

1° Chez les témoins :

Le Tableau VI met en évidence que :

— Le pourcentage de non fumeurs augmente avec l'âge entre 30 et 90 ans.

Chez les vieillards les non fumeurs sont très nombreux (30 à 40 %).

Dans les deux premiers groupes d'âges l'augmentation paraît moins évidente à cause de la présence de quelques Nord-Africains, chez les adultes jeunes qui, dans l'ensemble, fument moins que les Européens.

— Les petits fumeurs sont également répartis dans toutes les classes d'âges.

— Les fumeurs moyens sont très nombreux chez l'adulte (40 %).

Le Tableau VIII montre que la quantité moyenne de tabac fumé par jour (cigarette) par individu dans chaque groupe d'âge diminue progressivement de 30 à 90 ans (16.6 à 5 gr.).

2° Chez les cancéreux bronchiques :

— Les 4 sujets âgés de 31 à 40 ans fumaient ,si nous tenons compte du détail des observations, respectivement 20, 30, 40 et 60 cigarettes par jour depuis au moins 11 ans.

Dans le Tableau VI nous voyons que :

— Parmi les sujets (40) atteints avant 51 ans, il n'y a aucun non fumeur, et beaucoup de moyens et grands fumeurs (84 à 85 %) compte tenu de l'importance relative de chacun des deux groupes d'âges.

— Le nombre des grands fumeurs diminue régulièrement du premier au dernier groupe d'âge. Leur pourcentage passe de 75 à 14,3, c'est-à-dire que les grands fumeurs sont cinq fois plus nombreux chez les jeunes atteints de cancer que chez les vieux.

— Le pourcentage de fumeurs moyens augmente régulièrement avec l'âge (25 à 64,3 %).

Le Tableau VIII met en évidence que le nombre de cigarettes fumées par jour par individu, en moyenne dans chaque groupe d'âge diminue de façon importante de 31 à 80 ans (37,5 à 13,6), mais surtout que les jeunes adultes fument beaucoup et que les vieillards fument peu.

3° Dans les deux groupes :

— Quelle que soit la classe d'âge envisagée, les non fumeurs et les petits fumeurs sont toujours plus nombreux dans le groupe témoin que dans celui des malades cancéreux (Tableau VI).

— Les fumeurs moyens sont également représentés dans les deux groupes avant 60 ans, après cet âge, ils sont nettement plus nombreux dans le groupe des malades cancéreux (51 à 64 %) que dans le groupe témoin (36 à 23 %) (Tableau VI).

— Les taux corrigés des différentes catégories de fumeurs dans les deux groupes montrent (Tableau VII) que le nombre des non fumeurs est plus important chez les témoins (16,1) que chez les malades cancéreux (1,5) et que celui des grands fumeurs est nettement plus élevé chez les malades cancéreux (39,3) que chez les témoins.

— Dans chaque groupe d'âge (Tableau VIII), les malades cancéreux fument en moyenne par jour davantage de cigarettes que les témoins. La différence varie suivant le groupe d'âge envisagé. Elle est très importante chez les jeunes (21), faible chez les vieux (4,2), constante entre 41 et 70 ans (7,5).

V. - SIGNIFICATION DES RESULTATS

1° Chez l'Homme :

A de nombreux points de vue, le groupe des témoins et celui des malades cancéreux sont identiques, nous l'avons constaté en étudiant leurs caractères.

La race, l'habitat, la profession, les antécédents personnels (autres que le tabac) et familiaux sont comparables dans les deux groupes, et n'interviennent donc en aucune façon dans l'étiologie des 214 cancers bronchiques.

Les groupes d'âges sont inégaux du fait que le maximum de fréquence du cancer se situe entre 50 et 60 ans, et qu'il est très accusé. Chez les témoins aussi, il y a un maximum de fréquence entre 50 et 60 ans, mais il est moins marqué. Pour éviter toute source d'erreur, nous comparons des cancers et des témoins appartenant au même groupe d'âge.

Nous avons dit plus haut que l'inégale distribution dans les deux groupes des tumeurs non bronchiques était en rapport avec l'importance du nombre de fumeurs dans le groupe des cancers bronchiques.

Au point de vue de l'usage du tabac, les groupes étudiés diffèrent beaucoup.

Dans le groupe des malades cancéreux, les sujets ont fumé davantage de cigarettes que dans le groupe témoin, et il y a 10 fois moins de non fumeurs que dans ce groupe.

Il est évident que l'habitude de fumer la cigarette est responsable chez nos malades d'un certain nombre de cancers et que dans la population étudiée, les risques d'avoir un cancer bronchique augmentent avec le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, et le temps pendant lequel elles l'ont été.

Si on suppose que le risque d'avoir un cancer bronchique est égal à 1 chez les non fumeurs, le risque des fumeurs sera, d'après le pourcentage de fumeurs et non fumeurs, dans les deux groupes :

$$\frac{98{,}5 \times 16{,}1}{83{,}9 \times 1{,}5} = 11{,}6$$

Il est évident que ce risque augmente chez les grands fumeurs, et diminue chez les petits fumeurs.

Le fait que le pourcentage de grands fumeurs chez les malades cancéreux varie en raison inverse de l'âge, que celui des fumeurs

moyens augmente avec l'âge, mais surtout que la quantité moyenne de tabac fumé par jour diminue avec l'âge prouve qu'il y a d'étroits rapports entre le nombre de cigarettes fumées, et le cancer bronchique.

Les antécédents tabagiques des témoins et des malades cancéreux jeunes sont très différents, ceux des témoins et des malades cancéreux âgés le sont moins. Le tabac joue un grand rôle dans le cancer du jeune adulte et de l'adulte, cela est moins évident dans le cancer du vieillard.

2° Chez la Femme :

Dans notre statistique, pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons retenu que deux femmes. Une avait 55 ans et fumait 20 cigarettes par jour depuis longtemps ; l'autre avait 71 ans et n'avait jamais fumé.

Une petite enquête faite parmi les malades du Service de Clinique Médicale effectuée sur 50 femmes de plus de 40 ans, révèle que 2 % ont fumé régulièrement 20 cigarettes par jour depuis plus de 15 ans, et que 88 % ne fument pas ; les autres fumant épisodiquement quelques cigarettes.

On peut rapprocher ces résultats du fait que dans notre région le cancer bronchique est environ 12 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Nous avons vu, d'après nos calculs que chez l'homme qui fume, le cancer est 11,6 fois plus fréquent que chez celui qui ne fume pas. La similitude des deux nombres n'est probablement pas due à une coïncidence. Il serait intéressant d'étudier davantage cette question, mais les deux cancers chez la femme de cette étude, ne nous permettent d'envisager aucune hypothèse.

3° Suivant le type histologique :

Il nous est impossible de formuler une opinion sur les rapports entre l'usage du tabac et le cancer bronchique, suivant son type histologique. La forme histologique n'a été précisée que dans 133 cas, et leur répartition ne correspond pas à la réalité.

Nous avons pour ces cas :

71,5 % d'E.O.A. épidermoïdes,
18 % — à petites cellules,
10,5 % — cylindro-cubiques,

alors qu'en réalité, dans la région, les chiffres obtenus, sont respectivement :

57,5 %
21,25 %
21,25 % (dans les deux sexes).

Les formes à petites cellules et cylindro-cubiques étant plus souvent périphériques, le diagnostic histologique par bronchoaspiration

ou biocytologie est plus difficile à faire. Ceci explique le nombre relativement élevé d'E.O.A. épidermoïdes diagnostiqués dans nos observations.

4° En fonction d'autres statistiques :

Les résultats de notre étude sont tout à fait comparables à d'autres obtenus ailleurs.

Il n'est pas question de les comparer en détail, rappelons simplement quelques pourcentages qui les caractérisent. Leur similitude partout dans le monde atteste leur valeur.

NON FUMEURS	Témoins	4,5	9,7	14,9	19,3	16	16,1
	Cancers bronchiques	0,5	1,89	1,3	1,3	1,8	1,5

Pourcentages de non fumeurs, chez les hommes dans différentes études statistiques de (dans l'ordre) : Doll et Hill (37), Watson et Conte (166), Graham (64), Gsell (67), Oberling (127) et, en dernier lieu, nous rappelons nos résultats qui sont, comme on le voit, du même ordre de grandeur que ceux d'Oberling en particulier (France).

Conclusions

Nous avons consacré ce travail à l'étude des rapports entre l'usage de fumer du tabac et le cancer broncho-pulmonaire primitif.

Dans la première partie, après un bref rappel historique, nous avons mis en évidence l'accroissement du taux du cancer bronchique dans tous les pays où l'usage de la cigarette est répandu.

Toutes les enquêtes statistiques mises en œuvre depuis quelques années montrent que l'augmentation de fréquence du cancer broncho-pulmonaire est en rapport direct avec la consommation de cigarettes qui s'est considérablement accrue depuis le début du xx^{e} siècle.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes attaché à étudier en partant d'observations personnelles concernant des malades hospitalisés dans le Service de Clinique Médicale de notre Maître, le Professeur Ch. Mattéi et au Centre Régional de Lutte contre le Cancer (Directeur : Professeur Agrégé J. Paoli), le problème des rapports entre tabagisme et cancer bronchique.

Nous pouvons ainsi résumer notre étude :

1° Nombre total des sujets explorés :

Nous avons colligé 216 observations de sujets porteurs d'un Cancer Broncho-Pulmonaire Primitif et 300 observations de malades atteints d'autres affections qui nous ont servi de témoins.

2° Résultats de l'enquête sur le degré de tabagisme :

a) Nos observations de cancers broncho-pulmonaires se répartissent ainsi :

— en fonction du sexe : **214 hommes - 2 femmes.**

— en fonction de la quantité de tabac fumé :

7 non fumeurs (6 hommes, 1 femme) ; **soit en pourcentage : 3,2.**

209 (208 hommes, 1 femme) **fumeurs de cigarettes ou 96,8 %** parmi lesquels :

11 (5,3 %) fument 1 à 9 cigarettes par jour,

38 (18,2 %) fument 10 à 19 cigarettes par jour,

160 (76,5 %) fument au moins 20 cigarettes par jour.

— en fonction de la durée :

4 sujets ont fumé pendant une quinzaine d'années,

205 ont fumé pendant plus de 20 ans, et parmi eux,

170 ont fumé pendant 30 ans et plus.

b) Nos observations de malades exempts de cancer bronchique se répartissent ainsi :

— en fonction du sexe : **297 hommes, 3 femmes.**

— en fonction de la quantité de tabac fumé, et du mode :

40 non fumeurs : (38 hommes, 2 femmes), soit en pourcentage : 13,3 ;

7 hommes fumant la pipe (2,3 %) ;

253 fumeurs de cigarettes (84,4 %), parmi lesquels :

— 51 (20,2 %) fument 1 à 9 cigarettes par jour ;

— 79 (31,2 %) fument 10 à 19 cigarettes par jour ;

— 123 (48,6 %) fument au moins 20 cigarettes par jour.

Les malades cancéreux pulmonaires fument en moyenne 7 à 8 cigarettes par jour de plus que les témoins.

Dans cette étude, nous soulignons le fait que si tous les fumeurs ne sont pas atteints de cancer bronchique, presque tous les Cancers Broncho-Pulmonaires Primitifs sont observés chez de gros fumeurs de cigarettes depuis plusieurs dizaines d'années.

Nous pouvons retenir que le Cancer Broncho-Pulmonaire Primitif est nettement plus fréquent chez les gros fumeurs de cigarettes que chez les non fumeurs.

D'autres cancers ont été retrouvés chez ceux qui usent du tabac en permanence.

Rappelons à ce propos les 8 observations de cancers chez des fumeurs signalés dans notre étude, à savoir :

— 1 cancer du voile du palais,

— 1 cancer de la lèvre,

— 1 cancer de l'amygdale,

— 4 cancers laryngés,

— 1 cancer de l'œsophage,

et d'autres observations tout à fait caractéristiques de cancer de l'aile du nez chez des femmes qui prisaient, relevées au Centre Régional de Lutte contre le Cancer.

Lu et approuvé,
Le Président de Thèse :
Ch. MATTEI

Vu et approuvé.
Le Doyen :
G. MORIN

Vu et permis d'imprimer,
Aix, le 16 Janvier 1958
Le Recteur,
Signé : J. BLACHE.

Bibliographie

Le problème des rapports entre Tabac et Cancer Bronchique a suscité un très grand nombre d'études. Nous n'en avons retenu que quelques-unes parmi les plus récentes et les plus significatives.

1. ALVORD E. T., CARDON S.Z. — The inhibition of formation of 3.4 -benzopyrene in cigarette smoke.
   Brit. J. Cancer, Sept. 1956, 10, 3, pp. 498-503.
2. ALWENS W., BAUKE E., JONAS W. — Auffallende Haúfung von Bronchialkrebs bei Arbeitern der Chemischen Industrie. M.M. Woch, 1936, 485.
3. ANDERVONT H. B. — Pulmonary tumors in Mice. IV. Lung Tumors Induced by Subcutaneous Injection of 1.2.5.6. Dibenzanthracene in Different Media and by Its Direct Contact With Lung Tissues.
   U.S. Pub. Health Rep., 52, p. 1584.
4. ASK-UPMARK E. — Bronchial carcinoma in printing workers. Diseases of the chest, Avril 1955, 27, 4, pp. 427-435.
5. AUERBACH O., PETRICK T.G., STOUT A.P., STATSINGER A. L., MUESHAM G. E., FORMAN J. B., GERE J. B. — The anatomical approach to the study of smoking and bronchogenic carcinoma. A preliminary report of fourthy-one cases.
   Cancer, Janv.-Fév. 1956, 91, pp. 76-83.
6. BAUER K. H. — Der Bronchialkrebs — ein Produkt inhalierter Karzinogène. *Dtsch Med. Wschr.,* Avril 1954, 79, 16, p. 615.
7. BERARD J., DELORE J. — Cancer des bronches et tabac.
   J. Fr. Méd. et Ch. Thor., 1954, 8, 3, pp. 306-309.
8. BIDSTRUP P.-L., CASE R. A. M. — Carcinoma of the lung in workmen in the bichromates producing industry in Great Britain.
   Brit. J. Industr. Med., 1956, 13, 4, pp. 260-264.
9. BLUMLEIN H. — Pathogenese des larynxkarzinoms unter Berúcksichtigung des Tabakrouchens.
   Arch. Hyg. (*Bull.*), 1955, 139, 5, pp. 349-404.
10. BOELS W. M. — Certain aspects of the physiological and pathological anatomy of bronchial excretion. Abstracts of the reports read to the 6th congress of the International association for bronchology.
11. BOUCOT K. R., CARNAHAN W., COOPER D. A., NEALON J. T., OTTENBERG D. J., THEODOS P. A. — Philadelphia pulmonary neoplasm research projet. Preliminary report.
    J. Amer. Med. Ass., 1955, 157, 5, pp. 440-444.
12. BRANDT M. — Sur les phénomènes de régénération dans le poumon et leurs relations avec le cancer primitif du poumon.
    Wirchow's Archiv., 1926, 262, 1, pp. 211-274.
13. BRANDT M. — Zur Pathogenese des primaren lungenkrebses.
    Deutsche Med. Woch., 1927, 48, p. 1824.

14. BRESLOW L. — Industrial aspects of bronchiogenic neoplasms. *Diseases of the chest. Oct.* 1955, 28, 4, pp. 421-430.
15. BUCALOSSI P., VERONESI U., PANDOLFI A. — Il problema dell' ereditarieta neoplastica nell' uomo. *Tumori,* Mars-Avril 1954, 41, 2, pp .147-168.
16. BURDETTE W. J. — Gradient in susceptibility of the bronchopulmonary tract to tumors. *Surgery,* 1955, 38, 1, pp. 279-286.
17. CECCARELLI R., BRUNI F. — Carcinomi Alveolari del polmone. *Lotta C. Tuberc.,* 1956, 26, 34, pp. 169-176.
18. CLEMO G. R., MILLER E. W., PYBUS F. L. — The carcinogenic action of city smoke. *Brit. J. Cancer,* Mars 1955, 9, 1, pp. 137-141.
19. COHART E. M. — Socioeconomic distribution of cancer of the lung in Newhaven. *Cancer,* 1955, 8, 6, pp. 1126-1129.
20. COMMINS B. T., COOPER R. L., LINDSEY A. J. — Polycyclic hydrocarbons in cigarette smoke. *Brit. J. Cancer,* Juin 1954, 8, 2, pp. 296-302.
21. COMMINS B. T., LINDSEY A. J. — Some phenolic constituants of cigarette smoke. *Brit. J. Cancer,* Sept. 1956, 10, 3, pp. 504-506.
22. COOPER R. L., GILBERT J.A.S., LINDSEY A. J. — Polycyclic hydrocarbons in cigarette smoke, the contribution made by the paper. *Brit. J. Cancer,* Sept. 1955, 9, 3, pp. 442-444.
23. COOPER R. L., LINDSEY A. J. — 3.4 - benzopyrene and other polycyclic hydrocarbons in cigarette smoke. *Brit. J. Cancer,* Juin 1955, 9, 2, pp. 304-309.
24. CRAIGEE J. — *J. Pathol. Bactériol.,* 1951, 63, p. 177 et 1952, 64, p. 251.
25. CURETON R. J. R., HILL J. M. — Malignant change in bronchiectasies. *Thorax,* Juin 1955, 10, 2, pp. 131-137.
26. CURVEN M. P., KENNAWAY E. L., KENNAWAY N. M. — The incidence of cancer of the lung and larynx in urban and rural districts. *Brit. J. Cancer,* 1954, 8, 2, pp. 181-198.
27. CUTLER S., LOVELAND D. B. — The risk of developing lung cancer and its relationship to smoking. *J. Nat. Cancer Inst.,* Août 1954, 15, 1, pp. 201-211.
28. DAFF M. E., DOLL R., KENNAWAY E. L. — Cancer of the lung in relation to tabacco. *Brit. J. Cancer,* Mars 1951, 5, 1, pp. 1-20.
29. DE JONGH S. E. — Algemeen — pharmacologische gevolgen van chronisch gebrni van nicotine. *Ned. T. Geneesk,* 1954, 98, 3, 27, pp. 1847-1851.
30. DELARUE J., DEPIERRE R., PAILLAS J., PONTILLART J. — A propos de l'association de la tuberculose et des cancers primitifs des bronches. *J. Fr. Med. et Chir. Thor.,* 1953, 7, 5, pp. 449-467.
31. DELARUE J., PAILLAS J. — Fréquence relative et répartition des Formes histologiques des Carcinmes Bronchiques. Etude de 670 cas. *J. Franc. Med. Chir. Thorac.,* 1955, 9, 1, pp. 1-14.
32. DE MUYLDER Ch. — Questions controversées à propos du cancer du poumon. *J. Belge Radiol.,* 1954, 37, 3, pp. 243-270.
33. DENOIX P. F., GELLE X. — Estimation de l'importance comparée des cancers broncho-pulmonaires en France et dans d'autres pays. *Bull. Ass. Franç. Etude Cancer,* 1955, 42, 2, pp. 247-278.
34. DENOIX P. F., SCHWARTZ D. — Tabac et cancer de la vessie, *Bull. Ass. Franç. Etude cancer,* 1956, 43, 4, pp. 387-393.

35. DOLL R. — Mortality from lung cancer among non smokers. *Brit. J. Cancer,* Sept. 1953, 7, 3, pp. 303-312.
36. DOLL R. — Cancer of the respiratory tract. *Brit. J. Indust. Med.,* 1954, 11, 4, p. 305.
37. DOLL R., HILL A. B. — Smoking and carcinoma of the lung. *Reports in Brit. Med. J.* 1950, 2, p. 739, et 1952, 1, p. 1271.
38. DOLL R., HILL A. B. — Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A preliminary report on the mortality of British doctors. *Brit. Med. J.,* 1956, pp. 1071-1081.
39. DORN H. F., BAUM W. S. — Mortality among workers in cigarette factories. *Industr. Med. Surg.,* 1955, 24, 6, pp. 239-241.
40. DRUCKEY H., SCHMAHL D. — Cancerogene Wirkung von Quarz bei Implantation au Ratten. *Naturwissenschaften,* 1954, 41, 22, p. 534.
41. DUMONT A. — Commentaires sur la fréquence et l'étiologie du cancer bronchique. *Brux. Med.,* 1956, 36, 11, pp. 545-555.
42. DUNN H. L. — Lung cancer in the twentieth century. *J. Int. Coll. Surg.,* 1955, 23, 31, pp. 326-342.
43. ERMALA P., HOLSKI L. R. — Distribution and absorption of tabacco tar in the organs of the respiratory tract. *Cancer,* Juil.-Août, 1955, 8, 4, pp. 673-678.
44. ESSENBERG J. M. — Cigarette smoke and the incidence of primary neoplasm of the lung in the albino mouse. *Science,* 1952, 116, pp. 561-562.
45. ESSENBERG J. M. — Incidence of lung tumors in albino mice exposed to smoke of cigarette paper. *Science,* 1954, 120, p. 1000.
46. EZRA P. — Tuberculose pulmonaire active et cancer primitif du poumon associés. (A propos d'une observation personnelle). *Le poumon et le cœur,* Oct. 1955, 11, 8, pp. 683-692.
47. FABRE R. — La pollution chimique de l'air dans les cités modernes. *Revue de Pathologie Générale et Comparée,* 1956, 681.
48. FERENCZY K., NATOLCSY T. — Uueber das primäre lungenkarzinom. *Wienerklin. Woch., Mai* 1927, 40, 19, pp. 618-622.
49. FINKE W. R. — Chronic pulmonary disease as a possible etiologic factor in lung cancer. *Int. Rec. Med. Gen. Practice Clin.,* 1956, 169, 2, pp. 61-72.
50. FIRKET J. — A propos du dépistage et des facteurs pathogènes des cancers primitifs du poumon. *Journ. Belge Radiol.,* 1954, 37, 3, pp. 271-282.
51. FIRKET J. — Fréquence, facteurs étiologiques et répartition géographique des cancers du poumon. *Rev. Méd.,* 1955, 10, pp. 3-12.
52. FIRKET J. — Les problèmes médico-sociaux que pose l'augmentation de fréquence continue des cancers du poumon. *Arch. Belg. Méd. Soc. Hyg. Méd. Trav. et Méd. Lég.,* 1955, 13, 7, pp. 375-391.
53. FIRKET J. — Le dépistage et les facteurs étiologiques des cancers du poumon. *Strasbourg Méd.,* 1956, 7, 1, pp. 6-20.
54. FLORY C. M. — The production of tumors by Tabacco. *Cancer Res.,* 1941, 1, p. 262.
55. FOURMENT M. G. — Etude Statistique sur 100 cas de cancers bronchiques primitifs confirmés. *Thèse, Alger,* 1955.
56. FRUHLING L., HERRENBERGER D. — De l'augmentation actuelle de la fréquence des cancers pulmonaires d'après la statistique nécrosique. *Bull. Ass. Franç. Etude Cancer,* 1952, 39, 1, pp. 17-30.

57. FUCHS G. — Statistische Untersuchungen zur Aetiologie des Bronchialkarzinoms. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1956, 7, 5, 6, pp. 138-140.

58. GARDIOL D. — Le carcinome bronchique est-il multicentrique. Etude histologique de 80 cas. *Schweiz Z. Allg. Path. Bakt.*, 1954, 17, 6, pp. 764-769.

59. GARIEPY L. J. — Statistical Study of cases of carcinoma of the lung at Mount Carmel Mercy Hosp. Detroit, Mich. *J. Mich. Med. Soc.*, 1955, 54, 4, pp. 452-454 and 465.

60. GILBERT J. A. S., LINDSEY A. J. — Polycyclic hydrocarbons in cigarette smoke : the amounts held in stubs and ash. *Brit J. Cancer,* Déc. 1956, 10, 4, pp. 642-645.

61. GILBERT J. A. S., LINDSEY A. J. — Polycyclic hydrocarbons in tabacco smoke : experiments pipe smoking. *Brit. J. Cancer, Déc.* 1956, 10, 4, pp. 646-648.

62. GILLIAM A. G. — Some aspects of the lung cancer problem. *Milit. Med.,* 1955, 116, 3, pp. 163-174.

63. GRAFFI A. — Zelluläre Speicherung cancerogener Kohlenwasserstoffe. *Ztsch. Krebsforsch,* 1940, 49, p. 477.

64. GRAHAM E. A. — A brief discussion of the etiology of bronchogenic carcinoma. *Diseases of the Chest,* Avril 1955, 27, 4, pp. 357-368.

65. GREENE B. A., BERKOWITZ S. — Tobacco bronchitis : an anesthesiologic study. *Ann. Intern. Méd.,* 1954, 40, 4, pp. 729-742.

66. GSELL O. — *Schweiz Med. Wschr.* 1951, 81, p. 662 et *Médecine et Hygiène,* 1954, 12, p. 429.

67. GSELL O. — Klinische Studien zur Aetilogie des Bronchialkarzinoms. *Dtsch. Med. Wschr.,* E956, 81, 14, pp. 496-501.

68. GUETTNER H. G. — Lungenkrebs und Asbestose. *Z. ärztl. Fortbild,* 1955, 49, 11, pp. 388-392.

69. HAENSZEL W., SHIMKIN M. B. — Smoking patterns and epidemiology of lung cancer in the United States : are they compatible ? *J. Nat. Cancer Inst.,* Juin 1956, 16, 6, pp. 1417-1441.

70. HAENSZEL W., SHIMKIN M B. — Cigarettes et Cancer. *Presse Médicale,* 3 Octobre 1956, p. 1614.

71. HAMMOND E. C., HORN D. — The relationships between human smoking habits and death rates. *J. Amer. Med. Ass.,* 1954, 155, 15, pp. 1316-1328.

72. HAMPERL H. — *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.,* 1951, 35, p. 29.

73. HAMTOFT H., LINDHARDT M. — Tabacco consumption in Denmark. I. The Danish National Morbidity Survey of 1950. Communic. n° 8. *Danish Med. Bull. (Kbh),* 1956, 2, 7, pp. 213-220.

74. HESTON W. E. — Localisation of gene action in the causation of lung and mammary gland tumors in mice. *J. Nat. Cancer Inst.,* 1954, 15, 3, pp. 775-789.

75. HILDING A. C. — On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. I. Smoking habits and mesurement of smoke intake. *New-Engl. J. Med.,* 1956, 254, 17, pp. 775-781.

76. HILDING A. C. — On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. II. Experimental study of the filtering action of cow's lung, the deposition of tar in the bronchial tree and removal by ciliary action. *New-Engl. J. Med.,* 1956, 254, 25, pp. 1155-1160.

77. HILL A. B. — La statistique en recherche médicale. *Triangle,* Sept. 1956, 2, 6, pp. 214-216.

78. HILL A.B., DOLL R. — Smoking and carcinoma of the lung. *Brit. Méd. J.*, Mai 1956, 4976, pp. 1160-1163.

79. HUEPER W.C. — Lung cancer and the tabacco smoking habit. *Industr. Med. Surg.*, 1954, 23, 1, pp. 13-19.

80. HUEPER W.C. — Environmental lung cancer. *Industr. Med. Surg.*, 1954, 23, 10, pp. 463-467.

81. HUEPER W.C. — Environmental causes of cancer of the lung other than tabacco smoke. *Diseases of the Chest,* Août 1956, 30, 2, pp. 141-159.

82. HUEPER W.C. — Environmental Causes of lung cancer. *Publ. Hlth. Rep.* (*Wash*), 1956, 71, 1, pp. 94-98.

83. HUGUENIN R. — Le cancer primitif du poumon. *Thèse,* 331 p., Paris, 1928 (Masson éd.).

84. JOULES H., ABRAHAMS A., MULLARD K., RUSS S. — Symposium on cancer of the lung and tabacco consumption. *Brit. J. Addict.*, 1956, 53, 1, pp. 17-38.

85. JOYEUX B., NGUYEN VAN NGUYEN. — Le cancer au Sud-Viet-Nam. Etude Statistique de plus de 3.000 cancers de Sud-Vietnamiens. 1950.

86. KEEN P., MOOR (N.G. de), SHAPIRO M.P., COHEN L. — The etiology of respiratory tract cancer in the South African Bantu. *Brit. J. Cancer,* Déc. 1955, 9, 4, pp. 528-533.

87. KHANOLKAR U.R. — Géographie et Cancer aux Indes. *Bull. Ass. Franç.* Etude Cancer, 1954, 41, 2, pp. 247-263.

88. KIRCHOFFH., RIGDON R.H. — Smoking Habits of 21.612 individuals in Texas. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1956, 16, 5, pp. 1287-1304.

89. KLOPPE W. — Ueber Tabak und Taba gefahren. *Aerztl. Wschr.*, 1954, 9, 43, pp. 1013-1016 et 9, 44, pp. 1037-1041.

90. KNUDTSON K.P. — A method of study of squamous metaplasia, atypical change and early bronchogenic carcinoma of the bronchial mucosa in smokers and non smokers. *Cancer,* Janv.-Fév., 1956, 9, 1, pp. 84-85.

91. KORTEWEG R. — Longkankervraagstuk werd rokersvraagstuk. *De Groene Amsterdammer,* 1957, 81, 30, p. 3.

92. KOTIN P. — The role of atmosphéric pollution in the pathogenesis of pulmonary cancer : a review. *Cancer Res.,* Juin 1956, 16, 5, pp. 374-393.

93. KOTIN P., HUEPER W.C. — Relationship of industrial carcinogens to cancer in the general population. *Publ. Hlth. Rep.* (*Wash*), 1955, 70, 3, pp. 331-333.

94. KOULUMIES M. — Smoking and Pulmonary carcinoma. *Acta Radiologica,* Mars 1953, 39, 3, pp. 255-260.

95. KREYBERG L. — The Significance of histological typing in the study of the epidemiology of primary epithelial lung tumors : a study of 466 cases. *Brit. J. Cancer,* Juin 1954, 8, 2, pp. 199-208.

96. KREYBERG L. — The occurence of lung cancer in Norway. *Brit. J. Cancer,* Juin 1954, 8, 2, pp. 209-214.

97. KREYBERG L. — The geographical distribution of histological subgroupes of primary epithelial lung tumors in Norway. *Brit. J. Cancer,* Déc. 1954, 8, 4, pp. 599-604.

98. KREYBERG L. — Occupational influences in a Norvegian material of 235 cases of primary epithelial lung tumors. *Brit. J. Cancer,* Déc. 1954, 8, 4, pp. 605-612.

99. KREYBERG L. — (Lungekreftstudier II) Forholdet mellom histologisk type og biologiske egenskaper. *T. Norske Laegeforen,* 1955, 75, 2, pp. 42-46.

100. KREYBERG L. — (Lungekreftstudier V) Om yrkets innflytelse pa opptreden av primaere epiteliale lungevulster. *T. Norske Laegeforen,* 1955, 75, 10, pp. 342-344.

101. KREYBERG L. — Lung cancer and tabacco smoking in Norway. *Brit. J. Cancer.,* Déc. 1955, 9, 4, pp. 495-510.

102. KREYBERG L. — (Lungekreftstudier III) Forholdet mellom lungekreft og tabakkryking in Norge. *T. Norske Laegeforen,* 1956, 76, 3, pp. 67-72.

103. KUPKA, BRESLOW C. — The crossing of the curves : tuberculosis and lung cancer. *Diseases of the chest,* 1957, 31, 1, pp. 23-24.

104. LACASSAGNE A., NYKA W. — Faible réaction à l'injection intraveineuse du virus de Shope au niveau des papillomes obtenus par badigeonnages du benzopyrène chez des lapins à hypophyse détruite. *Bull. Ass. Franç. Etude Cancer,* 1937, 26, p. 154.

105. LAM. — *Acta Path. Scand.,* 1956, 39, p. 198.

106. LATARJET R., CUSIN J.-L., HUBERT HABART M., MUEL B., ROYER R. — Détection quantitative du 3.4 - benzopyrène formé par combustion du papier à cigarettes et du tabac. *Bull. Ass. Franç. Etude Cancer,* 1956.

107. LE DINAHET J. — Le rôle du tabac dans l'étiologie du cancer du poumon. *Thèse Méd.,* Paris, 1956.

108. LEESE W.L.B. — An investigation into bronchitis. *The Lancet,* 13 Octobre 1956, pp. 762-765.

109. LEITCH A., KENNAWAY E. L. — Experimental Production of cancer by Arsenic. *Brit. Med. J.,* 1922, 2, p. 1107.

110. LEMOINE J.-M., GALY P., TOURAINE G. R. — Calcifications ganglionnaires et cancers bronchiques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1955, 71, 25-26, pp. 977-984.

111. LEVIN M. L., KRAUS A. S., GOLDBERG I. D., GERHARDT P. R.— Problems in the study of occupation and smoking in relation to lung cancer. *Cancer,* Sept.-Oct. 1955, 8, 5, pp. 932-936.

112. LICKINT F. — Besteht ein Widerspruch Zwischen lungenkresbhäufigkeit und Zigarettenverbrauch in den verschiedenen Ländern ? *Münch. Med. Wschr.,* 1955, 97, 30, pp. 948-949.

113. LICKINT F. — Groszstadtluft, Tabakrauch und Lungenkrebsantieg. *Med. Klin.,* 1956, 51, 18, pp. 761-764.

114. LICKINT F. — Krebs Kommt nicht vom Rauchen ; Untersuchungen über das Aussbleiden des lungenkrebsantieges bei rauchenden Frauen. *Medizinische,* 1956, 2, pp. 85-89.

115. LILIENFELD A. B., LEVIN M. L., MOORE G. E. — The Association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *Arch. Int. Med.,* Août 1956, 98, pp. 129-135.

116. LOMBARD H. L. — The increase in lung cancer in Massachussets. *Cancer,* Juillet-Août 1956, 9, 4, pp. 667-670.

117. LORENZ E., STEWART H. L. — Intestinal Carcinoma and other Lesions in Mice Following Oral Administration of 1.2.5.6. - dibenzanthracène and 20 - méthylcholantrène. *J. Nat. Cancer,* 1940, 1, 17.

118. LYONS M. J. — Assay of possible carcinogenic hydrocarbons from cigarette smoke. *Nature,* 1956, 177, 4509, pp. 630-631.

119. MAC GRATH E. J., GALL E. A., KESSLER D. P. — Bronchiogenic carcinoma, a product of multiple sites of origin. *J. Thor. Surg.,* 1952, 24, 3, pp. 271-283.

120. MACKLIN C. C. — Induction of bronchial cancer by local massing of carcinogen concentrate in outdrifting mucus. *J. Thor Surg.,* 1956, 31, 2, pp. 238-244.

121. MAISIN J., MAISIN H., VAN LANGKER J., KEUSTERS J. — Le cancer du poumon. *J. Belge Radiol.,* 1954, 17, 3, pp. 395-430.

122. MASSON P. — Tumeurs humaines. 1956 (Maloine éd.).

123. MATTEI Ch. — La coupe histologique des crachats et le diagnostic des néoplasies pulmonaires. *Revue Méd. de France et des Colonies,* 1924, pp. 406-409.

124. MOLIERE. — *Don Juan,* 1665, Acte I, Scène 1, Sgnanarelle.

125. MORRIS J. N. — Research on smoking habits. *The Lancet,* 29 Sept. 1956, p. 679.

126. OBERLING Ch. — Le grave problème du cancer bronchique. *Presse Médicale,* 1954, 62, 33, pp. 712-715.

127. OBERLING Ch. — Le grave problème du cancer bronchique. *La lutte contre le cancer,* Janv.-Fév.-Mars 1956, pp. 1-19.

128. OCHSNER A. — The relationship of smoking and cancer of the lung. *Amer. Surgeon,* 1955, 21, 6, pp. 517-532.

129. OCHSNER A., RAY C. J., ACREE P. W. — Cancer of the lung. (A review of experiences with 1457 cases of bronchogenic carcinoma). *Amer. Rev. Tuberc.,* 1954, 70, 5, pp. 763-783.

130. PALMER K. N. V. — The role of smoking in bronchitis. *Brit. Med. J.,* 1954, 4877, pp. 1473-1474.

131. PAOLI J. — Aspects carcinologiques des tumeurs broncho-pulmonaires. *Tumeurs broncho-pulmonaires,* 1955, pp. 20-24 (Masson éditeur).

132. PEACOCK P. R. — Experimental cigarette smoking by domestic fowls. *Brit. J. Cancer,* Sept. 1955, 9, 3, pp. 461-463.

133. PEDERSEN. — Lungekreftens okning i lys av den offisielle statistikk. *T. Norske Laegeforen,* 1956, 76, 16, pp. 552-557.

134. PIETRANTONI L. — Aspetti clinici e broncoscopici del cancro broncogeno. Osservazioni su 325 casi. *Medicina,* 1955, 5, 3, pp. 245-284.

135. POLICARD A. — Sur l'histophysiologie du revêtement broncho-alvéolaire. *Tumeurs broncho-pulmonaires,* 1955, pp. 11-14 (Masson éditeur).

136. POLICARD A., DELARUE J., GALY P., PAOLI J., METRAS H., CHARPIN J., LAVAL P., GASTAUT H., DOR J. *Tumeurs broncho-pulmonaires,* 1955, 145 p. (Masson éd.).

137. PORTIGLIATTI BARBOS M. — Considerazioni sull'associazione : Asbestosi e carcinoma polmonare. *G. Accad. Med. Torino,* 1955, 118, 1-6, pp. 91-107.

138. POUMAILLOUX M., CROUZAT J. — Le danger social du tabagisme. *Presse Médicale,* 13 Juin 1956, pp. 1097-1098.

139. PROBST R. — La fréquence du cancer des poumons. Recherches statistiques sur le matériel de l'Institut Pathologique de l'Université de Zurich. *Zeitschr. f. Krebsforsch,* 1927, 25,6, pp. 430-453.

140. RANDING K. — Zur Aetiologie des Lungenkrebs Fragen und Ergebnisse. *Dtsch. Med. Wschr.,* 6 Mai 1955, 80, 18, p. 718.

141. RINGERTZ N. — Tobaksröknings och andra yttre faktorus betydelse för uppkarnsten av lungcancer. *Nord Méd.,* 1955, 53, 24, pp. 951-956.

142. ROFFO A. H. — Le goudron de tabac cancérigène. *Acta Unio Int. C. Cancrum,* 1939, 4, p. 755.

143. ROSS H. C., CROPPER J. W. — *Gasworks Pitch Industries and Cancer,* Londres, 1913.

144. SADOWSKY P. A., GILLIAM G., CORNFIELD J. — The Statistical association between smoking and carcinoma of the lung. *J. Nat. Cancer Inst.,* Avril 1953, 13 5, pp. 1237-1258.

145. SATTERLEE H. S. — The problem of arsenic in American cigarette tabacco. *New-Engl. J. Med.,* 1956, 254, 25, pp. 1149-1154.

146. SCHABAD L. M. — Ueber operative Entfernung des experimentellen Teerkrebses und dessen Vorstufen und die Fernresultate derselben. *Ztschr. f. krebsforsch.,* 1930, 31, p. 621.

147. SCHABAD L. M. — Quelques données expérimentales sur les tumeurs du poumon. *Arch. Biol. Nauk.,* 1938, 51, p. 16.

148. SCHREK R., BAKER L. A., BALLARD G. P., DOLGOFF S. — Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. *Cancer Res.,* 1950, 10, p. 49.

149. SCHURCH O., WINTERSTEIN A. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage Tabak und krebs. Ztschr. f. Krebsforsch., 1935, 42, p. 76.

150. SCHWARTZ D., DENOIX P. F., ANGUERA G. — Recherche des localisations du cancer associées aux facteurs tabac et alcool chez l'homme. *Bulletin Ass. Franç. Etude Cancer,* 1957, 2.

151. SHIMKIN M. B. — Pulmonary tumors in experimental animals. *Advan. Canver Res.,* 1955, 3, pp. 223-267.

152. SLOAN S. L. — The myth of the subtitute smoke. *J. Méd. Soc. N. J.,* 1955, 52, 3, pp. 125-126.

153. SNEGIREFF L. S., LOMBARD O. M. — Comparative study of smoking habits of physicians. *New-Engl. J. Méd.,* 1955, 252, 17, pp. 691-696.

154. STEINER P. E. — *Cancer Res.,* 1954, 14, p. 103.

155. STEINER P. E. — Etiological problem in human lung cancer. *Cancer,* 1956, 9, 4, pp. 664-666.

156. STOCKS P. — Studies of cancer death rates at different ages in England and Wales in 1921 to 1950 : uterus breast and lung. *Brit. J. Cancer,* Sept. 1953, 7, 3, pp. 283-302.

157. STOCKS P., CAMPBELL J. M. — Lung cancer death rates among non smokers and pipe and cigarette smokers. An evolution in relation to air pollution by benzopyrene and other substances. *Brit. Med. J.,* 15 Octobre 1955, 4945, pp. 923-939.

158. THOMAS C. P. — Carcinoma of the lung. *Practitioner,* 1955, 174, 3041, pp. 298-304.

159. TIMOFEYEVSKIY A. O. — Théories actuelles sur le cancer (texte russe). *Arkh. Patol.* (Moscou), 1954, 16, 3, pp. 13-26.

160. TIRALA L. G. — Krebs und Atmung. *Therapiewsche,* 1955, 5, 19-20, pp. 461-465.

161. TRUTTWIN H. Medizin, Chemie und krebs (Die geschlechtlichkeiten und ihre Auswirkungen) Verlag für med. Wissensh. *W. Maudrich.* (Wien), 1954, 1, 2 (155 pages).

162. TSUTSUI H. — Ueber das Künstlich erzeugte Cancroïd bei der Maus Gann., 1918, 12, p. 17,

163. VARIOT J. — Etiologie et Diagnostic du Cancer du Poumon. Le rôle du tabac. *Thèse Méd., Paris,* 1955.
164. WAHL S. — Ueber die Zumahme des lungencarcinoms. *Zeitschr. f. krebsforsch.,* 1927, 25, 4, pp. 302-313.
165. WARBURG O. — La formation des cellules cancéreuses.
166. WATSON W.L., CONTE A.J. — Smoking and lung cancer. *Triangle,* Sept. 1956, 2, 6, pp. 202-208. *Cancer,* Mars 1954, 7, 2, pp. 245-249.
167. WATSON W.L., CONTE A.J. — Lung cancer and smoking. *Am. J. Surg.,* Fév. 1955, 89, pp. 447-456.
168. WITTEKIND D., STRUEDER R. — Beitrag zur Histogenese des Bronchialcarcinomas. II. Ueber die Beziehungen zwischen Epithelmetaplasien und Carcinomabildung in Bronchialbaum. *Furt. Z. Path.,* 1953, 64, 4, pp. 405-437.
169. WOLFF W.A., PURDOM E.G., ISENHOWER J.A. — The use of ratio isotopes as tracers in cigarette smoke. *N.C. Méd. J.,* 1954, 15, 4, pp. 159-163.
170. WYNDER E.L. — Towards a solution of the tabacco-cancer problem. *Brit. Med. J.,* 1957, 5009, pp. 1-3.
171. WYNDER E.L., CORNFIELD J. — *New-England J. Med.,* 1953, 248, p. 441.
172. WYNDER E.L., GRAHAM E.A. — *J. Amer. Med. Ass.,* 1950, 143, p. 329.
173. WYNDER E.L., GRAHAM E.A., CRONINGER A.B. — *Cancer Res.,* 1953, 13, p. 855.
174. WYNDER E.L., GRAHAM E.A., CRONINGER A.B. — Experimental production of carcinoma with cigarette tar. Test with different mouse strains. *Cancer Res.,* Août 1955, 15, 7, pp. 445-448.
175. WYNDER E.L., LUPBERGER A., GREENER C. — Experimental production of cancer with cigarette tar : strain differences. *Brit. J. Cancer,* Sept. 1957, 10, 3, pp. 507-509.
176. YAMAGIWA K., ITCHIKAWA K. — Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J. Cancer Res.,* 1918, 3, p. 1.
177. Editorial du *British Journal of Tuberculosis and diseases of the Chest,* 1956, 50, pp. 3-8 (cité dans *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale,* Sept. 1956, 4, 6).

Bibliographie arrêtée en Septembre 1957.

TABLE DES MATIERES

PAGE

PREAMBULE 11

PREMIERE PARTIE

LA FRÉQUENCE ET L'ÉTIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE

I — Vue d'ensemble 15

II — Rôle de la pollution de l'air dans le Cancer Bronchique..... 19

III — Tabac et Cancer Bronchique 23

DEUXIEME PARTIE

ETUDE STATISTIQUE SUR 216 CAS DE CANCER PRIMITIF DU POUMON

I — La population statistique. Caractères étudiés 47

II — Comparaison du groupe témoin et du groupe « Cancers bronchiques » 51

III — Antécédents de tabagisme dans les deux groupes 55

IV — Appréciation des résultats statistiques 61

V — Signification des résultats 63

CONCLUSIONS 67

BIBLIOGRAPHIE 69

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.